

Zurich Study bestätigt Schutzwirkung

Chondroitinsulfat verzögert Progredienz bei Gonarthrose

RICHARD ALTORFER

Die Zurich Study bestätigt erstmals methodisch überzeugend die in der Praxis häufig gemachte, bisher aber nicht evidenzbasierte Beobachtung, dass Chondroitinsulfat die Progression einer Arthrose zu verzögern vermag. Der radiologische Vergleich zwischen Plazebo und Chondroitinsulfat über einen Zeitraum von zwei Jahren bei 300 Patienten mit primärer Gonarthrose spricht für den strukturmodifizierenden Effekt von Chondroitinsulfat.

Die Zunahme der Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen lässt mehr und mehr rein degenerative Krankheiten mit ihren chronischen Folgezuständen in den Vordergrund treten. Sie sind zwar nicht tödlich, für den Einzelnen wie volkswirtschaftlich aber von enormer Bedeutung. Das trifft auch auf die Arthrosen zu, gegen die sich prophylaktisch zwar eini-

ges vorkehren lässt, deren Behandlungsoptionen allerdings rein symptomatisch ausgerichtet sind. Kausale Therapien standen bisher keine zur Verfügung oder waren in ihrer Wirkung nicht ausreichend gesichert. Chondroprotektiva wurden wohl eingesetzt, hatten aber vielfach den Ruf, kaum mehr zu bewirken als Plazebo.

Wie viele Praktiker war auch Beat A. Michel (Rheumaklinik Departement und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital Zürich) immer wieder mit Patienten konfrontiert, bei denen Chondroitinsulfat subjektiv eine Besserung oder – schwierig nachweisbar – eine Verlangsamung der Progredienz bewirkte. Er und seine Mitarbeiter wollten es genauer wissen. Sie initiierten eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und plazebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit Gonarthrosen mit dem Ziel, die Wirkung von Chondroitinsulfat auf die Entwicklung der Arthrose und das subjektive Befinden zu untersuchen. Die Resultate der Studie, der so genannten «Zurich Study», präsentierten sie erstmals am EULAR-Kongress 2002 in Stockholm.

Methodische Vorgaben einer Arthrostudie

Chondroitinsulfat ist eine strukturmodifizierende Substanz (SMOAD = Structure Modifying Drug in the Treatment of Osteoarthritis) gemäss Terminologie des CPMC (Committee for Proprietary Medicinal Products) der «European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Human Medicines Evaluation Unit», wie sie 1998 für klinische Studien über Medikamente zur Behandlung von Arthrosen eingeführt wurde. Das CPMC unterscheidet von den SMOAD die symptommodifizierenden Substanzen (SYSADOA = Symptomatic Slow Acting Drug for the Treatment

of Osteoarthritis). Für Studien, die eine strukturelle Verbesserung oder Stabilisierung einer Arthrose dokumentieren sollen, schlägt das CPMC die folgenden primären Endpunkte vor:

- Radiologisch dokumentierte Veränderung der Breite des (in diesem Fall femoro-tibialen) Gelenkspalts
- Schmerz
- Beweglichkeit.

Das CPMC gibt darüber hinaus vor, welchen Kriterien die radiologische Messmethode zu genügen hat, wie die Röntgenaufnahmen auszuwerten und auf welche Weise Schmerz und Funktion zu erfassen sind. Beim Schmerz beispielsweise muss eine visuelle Analogskala oder Likert-Skala zur Anwendung kommen. Die Studie muss randomisiert, plazebokontrolliert und doppelblind konzipiert sein und über mindestens zwei Jahre laufen. Die Zurich Study erfüllte alle diese Voraussetzungen.

The Zurich Study: Methodik

Primäres Ziel der Zurich Study war es, so Michel, die Wirkung von Chondroitinsulfat (Condrosulf®) auf den Verlauf einer Kniegelenksarthrose zu untersuchen, und zwar in erster Linie anhand der Progression der minimalen und der medianen Weite des Gelenkzwischenraums sowie der Veränderung der Oberfläche des Gelenkknorpels. Diese objektiven Parameter wurden mit Hilfe einer validierten automatisierten Röntgenbildanalyse von digitalisierten Röntgenaufnahmen erhoben. Wichtigste und anspruchvollste Voraussetzung für eine verlässliche Verlaufskontrolle war dabei, dass die Röntgenaufnahmen zu Beginn und am Ende der Studie technisch identisch und reproduzierbar waren. Die Aufnahmen erfolgten deshalb immer mit exakt posteroanteriorem Strahlengang beim 20 Grad flektierten Knie,

Chondroitinsulfat verzögert Progredienz bei Gonarthrose

der so genannten «Schuss-Position». Es wurden jeweils beide Kniegelenke geröntgt, das zu evaluierende Knie wurde aber im Voraus bestimmt. Die automatisierte Analyse erfolgte selbstverständlich verblindet.

Die Studie wurde mit 300 Patienten (Männer und Frauen über 40 Jahre) aus dem Raum Zürich durchgeführt. Zentrum der Studie war das Universitätsspital Zürich. Einschlusskriterien waren eine klinisch symptomatische Arthrose, die sich allerdings nicht im Endstadium befinden durfte (Kellgren & Lawrence Score I-III) und ein Alter zwischen 40 und 85 Jahren. Keine Aufnahme fanden sekundäre Arthrosen und Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen, wie G. Stucki, München, erklärte. Die Versuchspersonen

erhielten randomisiert entweder 800 mg Chondroitinsulfat (1 Tablette zu 800 mg Condrosulf®) pro Tag oder ein davon nicht unterscheidbares Placebo. Als Reservemedikation war Paracetamol in einer Dosis bis zu maximal 4 g pro Tag erlaubt. Notfalls durften die Patienten auch nicht-steroidale Antirheumatika einnehmen oder physiotherapeutische Hilfe beanspruchen. Ziel war, in jeder Gruppe die Daten von mindestens 80 Patienten auswerten zu können.

Neben den objektiven primären Endpunkten wurden als sekundäre Parameter mittels des WOMAC (Western Ontario and MacMaster) Osteoarthritis Questionnaire (Kasten) die selbstrapportierte Schmerzintensität und Gelenksbeweglichkeit sowie Art und Menge der Zusatzmedikation er-

WOMAC

Der «Western Ontario und MacMaster» (WOMAC)-Arthrose-Fragebogen wird von den Patienten selber ausgefüllt. Er erfasst drei Dimensionen von Arthrosebeschwerden: Schmerz, Steifigkeit und Funktion. Er gilt als Standardindex zur Evaluation von therapeutischen Massnahmen bei Arthrose. In der Schweiz gibt es eine elektronische Version des WOMAC-Index, bei der die Patienten im Rahmen eines audiovisuellen Programms angeleitet werden.

fasst. Hierzu füllten die Probanden alle drei Monate einen WOMAC-Fragebogen aus, zeichneten ihren Paracetamol-Verbrauch auf und hielten allfällige Nebenwirkungen fest. Bei allen Patienten wurde

Spirig
Ciproflax
1/2 quer 4c

Chondroitinsulfat verzögert Progredienz bei Gonarthrose

Condrosulf®

- Wirkstoff: Chondroitini-sulfas natricus
- Herkunft: Fisch
- Wirkmechanismus: Chondroitinsulfat ist einer der Hauptbestandteile des Knorpels, der die mechanisch-elastischen Eigenschaften sichert. Bei degenerativen Prozessen nimmt der Chondroitingehalt des Knorpels infolge des Einflusses lytischer Enzyme ab. Entsprechend reduziert sich das Wasserbindungsvermögen; eine progressive Knorpeldegeneration ist die Folge. Die Verabreichung von Chondroitinsulfat stellt das metabolische Gleichgewicht wieder her. Klinisch ist eine Abnahme der Schmerzen und vielfach eine Besserung der Gelenkfunktion zu verzeichnen.
- Pharmakokinetik: 5 bis 6 Stunden nach oraler Verabreichung von Chondroitinsulfat erreicht der Plasmaspiegel seine maximale Konzentration. Gleichzeitig ist eine Erhöhung des Chondroitinsulfat-Gehalts der Synovialflüssigkeit nachweisbar. Im Tierversuch zeigt sich eine Affinität der Substanz zum Knorpel und speziell eine Anreicherung im gesunden Knorpel.
- Kontraindikationen: keine bekannt. Es gibt allerdings keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen.
- Nebenwirkungen: selten allergische Reaktionen und in einzelnen Fällen harmlose gastrointestinale Beschwerden. Bei Patienten mit Nieren- oder Herzinsuffizienz wurden gelegentlich Wasserretentionen beobachtet.

zudem bei Studieneintritt sowie nach 12 und nach 24 Monaten mittels Röntgendensitometrie (DEXA) die spinale und die femorale Knochendichte (BMD) festgehalten.

Resultate

Von ursprünglich 341 evaluierten wurden schliesslich 300 Patienten in die zweijährige Studie eingeschlossenen (je 150 in beiden Gruppen), davon 68 mit unilateraler, die übrigen mit bilateraler Gonarthrose. 219 Patienten vollendeten die Studie. Die Drop-out-Rate war in beiden Gruppen vergleichbar (41 in der Placebo-, 40 in der Verumgruppe).

Analysiert wurden die Messungen bei allen Patienten, die die Studie beendeten, sowie – in einer Subgruppenanalyse – die Daten ausschliesslich jener Patienten, deren femoro-tibialer Gelenkspalt bei Eintritt mindestens 1 mm weit war. Dies deshalb, weil Spaltweiten von < 1 mm auf einen bereits erodierten Knorpel hinweisen, bei dem sich die Spaltbreite gar nicht mehr weiter verschmälern kann. Diese Patienten sind einer vergleichenden Beurteilung somit gar nicht mehr zugänglich und «verwässern» die Resultate.

Bei den Placebopatienten nahm die Weite sowohl des minimalen wie des medianen Gelenkzwischenraums ebenso wie die gesamte in Quadratmillimeter gemessene Oberfläche signifikant ab, im Gegensatz zu den Patienten der Chondroitinsulfatgruppe, bei denen die Messresultate nach 2 Jahren keine Veränderung zeigten. Der Befund zeigte sich sowohl in der Intention-to-treat-Analyse; bei der Analyse der Subgruppe fiel er noch eindeutiger aus. Die detaillierten Resultate werden demnächst veröffentlicht.

Bezüglich der sekundären Endpunkte war bei den Patienten, die Chondroitinsulfat erhielten, gemäss WOMAC-Score eine deutliche, statistisch aber nicht signifikante Verminderung der Schmerzen und der Steifigkeit festzustellen. Zu beachten ist, dass die klinischen Parameter in der Studie nicht im Vordergrund standen. Geringe Schmerzen waren kein Ausschlussgrund. Bei leichter Symptomatik war es daher praktisch unmöglich, statistische Besserungen festzustellen.

Die Auswertung der begleitenden Osteodensitometrie-Messungen war zum Zeitpunkt der Studienpräsentation noch nicht abgeschlossen.

Fazit

Die Resultate dieser methodisch zuverlässigen Studie aus Zürich lassen den Schluss zu, dass es sich bei Chondroitinsulfat um eine strukturmodifizierende Substanz handelt, die das Fortschreiten einer Arthrose zumindest verlangsamen kann. Dafür sprechen auch die Resultate einer Studie von G.Verbruggen et al., die eben in «Clinical Rheumatology» (Vol. 21, No. 3, 2002, p. 231–243) veröffentlicht wurde. 165 Patienten mit Fingerarthrosen (Heberden und Bouchard) wurden in dieser randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Untersuchung über drei Jahre beobachtet und radiologisch dokumentiert. Die Patienten erhielten entweder Chondroitinpolysulfat, Chondroitinsulfat oder Placebo. Zwar konnten die beiden Chondroitinsulfate nicht verhindern, dass sich Arthrosezeichen an zuvor gesunden Metakarpophalangeal- und Interphalangealgelenken ausbildeten, hingegen verlangsamten sie die Progression im Vergleich zu Placebo deutlich. Wichtigstes Ergebnis war, dass sich im Gegensatz zu den Patienten der Placebogruppe unter Chondroitinsulfat statistisch signifikant weniger erosive oder entzündliche Formen ausbildeten.

Dem Praktiker liefert die Zurich Study erstmals ein evidenzbasiertes Argument für den Einsatz von Chondroitinsulfat im Frühstadium einer primären Gonarthrose. Inwieweit die Ergebnisse auf andere Arthroseformen übertragen werden können, müssen weitere Studien zeigen. Die Resultate von Verbruggen lassen aber vermuten, dass Chondroitinsulfat die Knorpeldestruktion generell verhindern oder verlangsamen kann.

Quelle: IBSA-Satellitensymposium «Chondroprotection through Chondrosulf: the Zurich study» im Rahmen des EULAR-Kongresses, 12. Juni 2002 in Stockholm.

Richard Altorfer

Interessenlage: Die Berichterstattung erfolgt mit freundlicher Unterstützung der Firma IBSA SA. Auf den Inhalt des Beitrags nahm die Firma keinen Einfluss.

Ergebnisse der Zurich Study

Chondroitinsulfat verhindert Fortschreiten der Kniearthrose

Interview mit Prof. Dr. med. Beat A. Michel, Direktor der Rheumatologischen Klinik, Universitätsspital Zürich

ARS MEDICI: Die Zurich Study ist beendet, die Patientinnen und Patienten wurden über zwei Jahre nachbeobachtet. Geht die Studie weiter?

Beat A. Michel: Nein, das ist nicht geplant. Aber es ist ja auch erst ein Teil der Studie ausgewertet. Wir haben nicht nur die Kniegelenke geröntgt, sondern auch Hüften (Beckenübersicht) und Hände. Es wird noch einige Arbeit brauchen, auch diese Daten auszuwerten. Wir werden sie später vorstellen und publizieren. Vorerhand lässt sich dazu noch nichts sagen.

Die Zurich Study ist einer einzelnen Substanz gewidmet, dem Chondroitinsulfat. Da entsteht leicht der Verdacht, es handle sich um eine typische Pharmastudie. Das scheint hier aber nicht der Fall zu sein.

Es war ganz anders. Wir haben in der Klinik immer wieder beobachtet, dass die Patienten sich nach Absetzen von so genannten Chondroprotektiva (damals wurden auch Arteparon® und Rumalon® noch häufig eingesetzt) über eine Verschlechterung ihrer Arthrosebeschwerden beklagten. Das

Gleiche war mit Condrosulf® der Fall. Ich hatte zu jener Zeit diese Präparate eher unter dem Aspekt «nützen sie nichts, so schaden sie wenigstens nicht» und «wir haben ohnehin keine Alternative» eingesetzt. Wir wollten einfach wissen, ob etwas dran ist an dieser Substanz. Die Firma IBSA erklärte sich auf unsere Anfrage hin bereit, die Studie mitzufinanzieren.

Es soll eine Folgestudie geplant sein. Können Sie mehr dazu sagen?

Es wird sich um eine internationale, multi-

Spirig
Ciproflax
1/2 quer 4c

Chondroitinsulfat verhindert Fortschreiten der Kniearthrose

zentrische, selbstverständlich randomisierte und plazebokontrollierte doppelblinde Studie handeln. Ziel ist es, 600 Patientinnen und Patienten einzuschliessen. Grundsätzlich wird die Methodik die gleiche sein, das heisst in erster Linie wird der Einfluss von Chondroitinsulfat auf die Kniegelenksarthrose und die daraus resultierenden Beschwerden und Einschränkungen untersucht.

Die Zurich Study wirft einige Fragen auf, zum Beispiel: Im Vergleich zu Plazebo besserte sich zwar der radiologische Befund, die Schmerzen und Funktionsstörungen hingegen blieben unbeeinflusst. Behandeln wir mit Chondroitinsulfat statt der Beschwerden lediglich einen radiologischen Befund?

Ich glaube nicht, obschon natürlich bei allen Studien zur Arthrose die Schwierigkeit besteht, dass sie sehr, sehr lange dauern müssten, um sichere Aussagen über das klinische Outcome zu erlauben. Die Schädigung des Knorpels – und das ist es ja, was wir mit der Messung der Gelenkspaltbreite nachweisen – ist eben bisher der einzig relevante Marker, der über die Entwicklung einer Arthrose Auskunft gibt. Was die Schmerzen betrifft, so ist anzufügen, dass die Patienten der Zurich Study im Durchschnitt ausserordentlich tiefe Schmerzindeizes aufwiesen. Andere Studien an Patienten mit stärkeren Schmerzen und Funktionseinschränkungen zeigten statistisch signifikante Schmerzminderungen beziehungsweise einen signifikant kleineren Verbrauch an Analgetika unter Chondroitinsulfat. Wir werden unsere Daten sicher auch noch daraufhin analysieren, indem beispielsweise nur jene Patienten berücksichtigt werden, die initial höhere Schmerzwerte aufwiesen.

Die Studie wurde mit 800 mg Chondroitinsulfat durchgeführt. Welche Gewähr besteht, dass das die richtige Dosis ist, dass der gleiche Effekt nicht auch mit niedrigerer Dosis eintritt beziehungsweise dass nicht mit höheren

Dosen eine stärkere Wirkung zu erzielen wäre?

Definitive Gewähr dafür gibt es nicht; es ist denkbar, dass in Zukunft Studien mit anderen Dosierungen durchgeführt werden. Immerhin erwies sich die 800-mg-Dosis in den Dosisfindungsstudien als optimal.

Auf dem Schweizer Markt gibt es mit Structum® ein weiteres Präparat, das Chondroitinsäure enthält. Gelten die Resultate der Zurich Study in Analogie auch für dieses Medikament?

Structum ist tatsächlich sehr ähnlich, aber eben nicht identisch. Insofern lässt sich der Analogieschluss der Gleichwertigkeit nur bedingt ziehen. Vor allem in den USA gibt es chondroitinhaltige Präparate, die frei verkäuflich sind, aber teilweise deutlich niedrigere Mengen enthalten. Auch für solche Supplements lässt sich aus den Resultaten der Zurich Study kein Nutzen hinsichtlich des Arthroseverlaufs ableiten.

Bei welchen Patienten setzen Sie selber Chondroitinsulfat ein?

Indikationen sind symptomatische Arthrosen, die aber noch nicht zu Strukturzerstörungen geführt haben, sowie radiologisch sichtbare arthrotische Veränderungen, auch wenn sie asymptomatisch sind.

Nur bei Gonarthrosepatienten oder auch bei Patienten mit Koxarthrose, Fingergelenksarthrosen oder Osteochondrose?

Die Resultate der Zurich Study beziehen sich zwar nur auf Patienten mit Gonarthrosen, es gibt allerdings wenig Anlass, daran zu zweifeln, dass Chondroitinsulfat bei anderen Lokalisationen den gleichen Effekt hat. Ich verschreibe das Medikament deshalb bei diesen Arthroseformen im Bewusstsein, dass es sich hier um einen Analogieschluss handelt und nicht für alle Lokalisationen ein zwingender wissenschaftlicher Nachweis vorliegt. Verbrugge hat immerhin in seiner Studie für die Fingergelenksarthrosen nachgewiesen, dass der Verlauf weniger erosiv und generell weniger stark progredient ist. Bei der Ar-

throse der Wirbelsäule – eigentlich der häufigsten Form – ist der Entscheid insofern schwierig, als die Diagnose oft nicht klar ist, sofern nicht ein MRT vorliegt. Bei eindeutigen degenerativen Zeichen würde ich allerdings auch die Arthrose der Wirbelsäule mit Chondroitinsulfat behandeln.

Alle Untersuchungen mit Chondroitinsulfat zeigen, dass der grösste Effekt in den Frühstadien zu verzeichnen ist. Offenbar vermag das Medikament den Übergang in die erosive Phase zu verzögern oder gar zu verhindern. In späteren Stadien ist – allerdings bei kleinen Patientenzahlen – gegenüber Plazebo kein Vorteil mehr auszumachen. Das spricht dafür, Chondroitinsulfat möglichst frühzeitig einzusetzen. Würden Sie ein solches Vorgehen bei Patienten nach Meniskektomie, bei denen mit einiger Sicherheit zu erwarten ist, dass sich eine Arthrose entwickelt, befürworten?

Ja, bei diesen Patienten ist eine wesentliche Verzögerung der fast unvermeidlichen Entwicklung in Richtung Arthrose zu erwarten.

Früher wurden oft Condrosulf-Kuren verordnet, beispielsweise während dreier Monate im Herbst, gefolgt von einer mehrmonatigen Pause. Ist diese «Politik» obsolet?

Nach heutiger Kenntnis gibt es keinen Grund, eine Pause einzuschalten. Bezüglich der Dauer der Therapie bestehen grundsätzlich ebenfalls keine Einschränkungen. Vermutlich müsste man die Behandlung kontinuierlich über Jahre hinweg weiterführen. Allerdings gilt auch hier: Gesicherte wissenschaftliche Daten liegen nach der Zurich Study lediglich für den Zeitraum von zwei Jahren vor. So lange zumindest sollte die Therapie aber dauern. ●

Interview: Dr. med. Richard Altorfer