

Die Wirkung von Chondroitinsulfat bei der Behandlung der Hüftgelenksarthrose Eine Doppelblindstudie gegen Placebo

T. CONROZIER und E. VIGNON
Abteilung für Rheumatologie
Pavillion F
Hôpital Edouard Herriot
69437 Lyon Cedex 3, Frankreich

Chondroitinsulfat (CS) ist ein in der Gelenkknorpelmatrix befindliches Glykosaminoglykan (GAG). Die Matrix besteht aus kollagenen Fasern des Typs II, die mit Proteoglykanaggregaten vernetzt sind. Die Proteoglykanmonomeren bestehen aus langen, an einen Proteinkern fixierten Polysaccharidketten (Chondroitinsulfat und Keratansulfat). Die Monomeren sind an lange Hyaluronsäuremoleküle gebunden. Die Arthrose ist durch Veränderungen der kollagenen Fasern und einen Verlust an Proteoglykanen sowie gleichzeitigen übermässigen Abbau auf Grund neutraler Metalloproteasen charakterisiert.

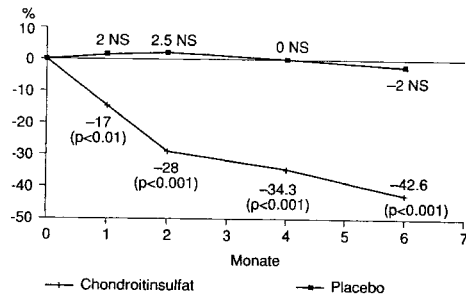
In pharmakokinetischen Studien stellte sich heraus, dass CS nach oraler Verabreichung zu einem hohen Anteil resorbiert wird⁵. Weiterhin besitzt CS einen vorwiegenden Tropismus für den Gelenkknorpel. Und schliesslich ist eindeutig nachgewiesen worden, dass einige GAG den Katabolismus von Proteoglykanen und Kollagen dosisabhängig hemmen^{1,4,6}, wahrscheinlich durch Inhibition von Metalloprotease-Aktivatoren⁷, und die Synthese von Kollagen und Proteoglykan durch Chondrozyten *in vitro* stimulieren². In einer Doppelblindstudie über 24 Wochen an 129 Patienten mit Kniegelenksarthrose wurde bei den mit CS-A und -C(*) behandelten Patienten eine signifikante Besserung von fünf der sechs beurteilten Hauptkriterien im Vergleich mit placebobehandelten Patienten³ erzielt.

Ziel dieser Studie war die Beurteilung des antiarthrotischen Effekts von oral verabreichtem CS bei der Behandlung der Hüftgelenksarthrose. Der Nachweis einer chondroprotektiven Wirkung ist jedoch schwierig und erfordert radiologische Studien mit Nachfolgeuntersuchungen über mindestens drei Jahre.

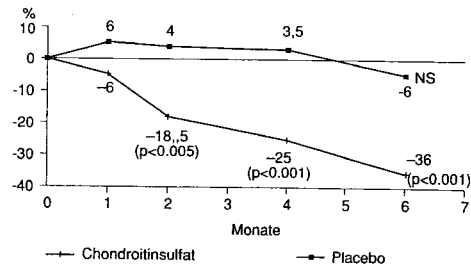
Es kann aber dennoch davon ausgegangen werden, dass eine Substanz ohne jede eigene entzündungshemmende oder analgetische Eigenschaft einen potentiellen chondroprotektiven Effekt besitzt, wenn sie in der Lage ist, den arthrotischen Schmerz innerhalb weniger Wochen zu mildern.

(*) Condrosulf®, IBSA, Schweiz, Laboratoires Genevrier, Frankreich

Beurteilung der Wirksamkeit
A. Visuelle Analogskala nach Huskisson – Veränderungen in %



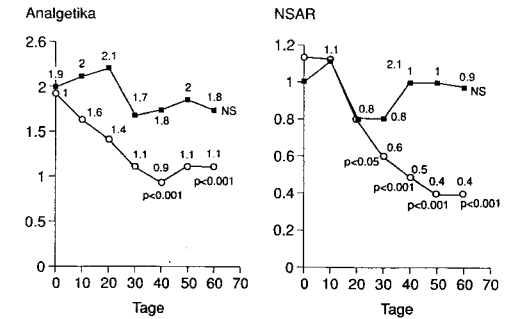
Beurteilung der Wirksamkeit
B. Alfogfunktionstest nach Lequesne – Veränderung in %



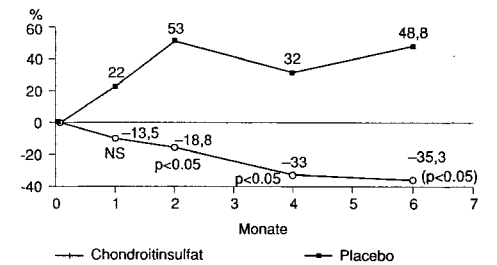
- A. Optische Skala nach HUSKISSON – Veränderungen in %
- B. Alfogfunktionstest nach LEQUESNE – Veränderungen in %
- C. Analgetika- und AntiphlogistikaKonsum
- D. Morgensteifigkeit
- E. Maximale Gehstrecke (in Metern)
- F. Häufigkeit der nächtlichen Wachzeiten (S)
- G. Beurteilung der Patienten ausgezeichnet
gut
mässig
schlecht
keine Wirkung

Tabelle 1
Beurteilung der Wirksamkeit

Beurteilung der Wirksamkeit
C. Analgetika- oder NSAR-Konsum



Beurteilung der Wirksamkeit
D. Morgensteifigkeit



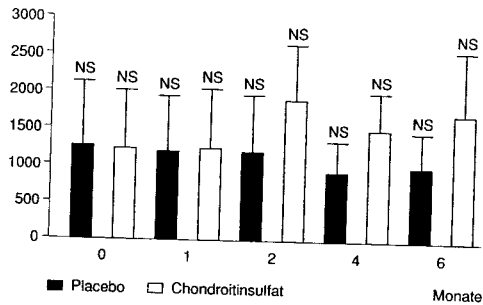
Patientengut und Methoden

56 Patienten mit Hüftgelenksarthrose wurden in eine sechsmonatige Doppelblindstudie zum Vergleich von Chondroitinsulfat und Placebo aufgenommen.

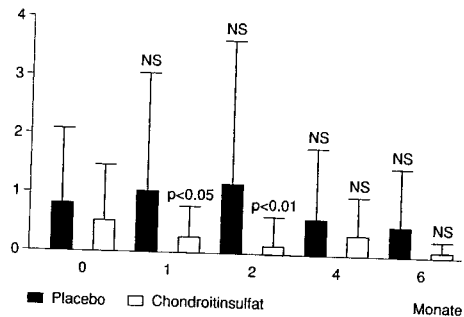
Patientengut

Alle 56 Patienten (32 Männer, 24 Frauen) hatten eine klinisch aktive Hüftgelenksarthrose. Das Durchschnittsalter betrug 61,4 Jahre (Spanne zwischen 26–82 Jahren). Die Arthrose bestand im Schnitt seit 5,5 Jahren. Die Diagnosestellung der aktiven Hüftgelenksarthrose basierte auf der Feststellung der folgenden Kriterien:

Beurteilung der Wirksamkeit
E. Maximale Gehstrecke (Meter)

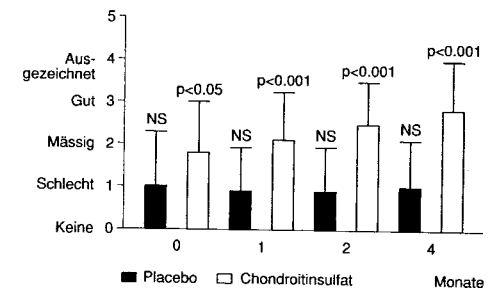


Beurteilung der Wirksamkeit
F. Häufigkeit des Erwachens in der Nacht



- 1) Radiologischer Nachweis der Arthrose mit Verengung, jedoch Erhalt des Gelenkspalts (Grad I, II oder III).
 - 2) Hüftgelenkschmerzen, die regelmäßige Gaben von Analgetika oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) erfordern.
- Ausgeschlossen wurden Patienten mit Hüftgelenksarthrose IV. Grades, metabolischer oder rasch destruktiver Arthropathie, entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, Morbus Paget oder einer Kortikosteroidinfiltration vor weniger als 3 Monaten, oder mit punktionsbedürftigem Gelenkerguss.

Beurteilung der Wirksamkeit
G. Patientenbeurteilung



Beurteilung der Sicherheit

* Die Sicherheit wurde wie folgt beurteilt:

1. Komplette Krankengeschichte (Eingangsuntersuchung)
2. Nebenwirkungen (bei jeder Kontrolluntersuchung)
3. Physische Untersuchung (bei jeder Kontrolluntersuchung)

* 3 Patienten schieden wegen Nebenwirkungen aus, sie stammen alle aus der Placebogruppe. Aus der CS-Gruppe wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen berichtet.

Methoden

Die Patienten wurden randomisiert einer Gruppe zur Einnahme von 400 mg CS AC (*) dreimal täglich (n = 29) oder einer Gruppe von identischen Placebokapseln (n = 27) zugeordnet. Beide Gruppen waren bezüglich Alter, Gewicht, Körpergröße, radiologischer Stufe und Krankheitsdauer statistisch identisch.

(*) Abbruch der Studie: 24 Patienten schieden aus der Prüfung aus; 5 aus der CS-Gruppe (17,24%) und 19 aus der Placebogruppe (70,37%). Gründe für den Abbruch waren in der CS-Gruppe fehlende Compliance (1) und mangelnde Wirksamkeit (4), und in der Placebo-Gruppe fehlende Compliance (2), mangelnde Wirksamkeit (14) und unerwünschte Nebenwirkungen (3). Aus der CS-Gruppe wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen berichtet.

Nach der Eingangsuntersuchung wurden die Patienten in der 4., 8., 16. und 24. Woche kontrolliert. Die Studie dauerte insgesamt 24 Wochen. Bei jeder Kontrolluntersuchung wurde die Wirksamkeit mit Hilfe folgender Tests geprüft:

1) Visuelle Analogskala nach HUSKISSON, 2) Algofunktionstest nach LEQUESNE, 3) Analgetika- oder NSAR-Konsum, 4) Morgensteifigkeit, 5) Maximale Gehstrecke, 6) Häufigkeit des Erwachens in der Nacht, 7) Intermalleolarabstand, 8) Patientenbeurteilung. Die Kriterien 1, 2, 3 und 8 wurden als Hauptkriterien betrachtet.

Die Patienten wurden auch aufgefordert, über unerwünschte Nebenwirkungen zu berichten. Bei jedem Besuch wurde eine körperliche Untersuchung vorgenommen. Vor Beginn der Studie wurde von jedem Patienten die Einwilligung nach Information eingeholt.

Die statistische Analyse wurde von IBSA (Schweiz) mit einem Statistix II-Programm (NH Analytical Software, USA) durchgeführt. Die Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test, dem Wilcoxon-Test und dem KRUSKAL-WALLIS-Test analysiert.

Ergebnisse

Die Tabelle 1 zeigt die Unterschiede von 7 der 8 Kriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit. Wir sehen eine signifikante Besserung aller Parameter in der CS-Gruppe verglichen mit der Placebogruppe. Die Signifikanz ist ausgeprägter bei den Hauptkriterien und scheint besonders vom vierten Monat an aufzutreten. Es gibt zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied beim Intermalleolarabstand.

Diskussion

Diese Studie bestätigt eine gewisse Wirksamkeit von CS bei der Behandlung der Hüftgelenksarthrose, auf Grund seiner besseren Ergebnisse gegenüber Placebo bei der Mehrzahl der untersuchten Kriterien. Vergleichbare Resultate wurden von BLOTMAN *et al.* bei der Behandlung der Kniearthrose erreicht³. Die Wirkung scheint sich um den zweiten Monat einzustellen und wird vom vierten Monat an hochsignifikant. Bedauerlicherweise lief die Studie nur über sechs Monate, obwohl die meisten Patienten der CS-Gruppe die Behandlung fortsetzen wollten. Die gute Compliance ist also Folge der guten Verträglichkeit, denn 83% der Patienten aus der CS-Gruppe führten die Behandlung bis zum Ende durch.

Der Wirkungsmechanismus von CS ist nicht hinreichend bekannt. Es scheint, als könne die analgetische Wirkung der Substanz durch die hemmende Wirkung auf die Metalloproteasen^{2,4,6,7} erklärt werden. Tatsächlich ist im Falle der Arthrose der Schmerz Folge der Synovitis, die durch Knorpelfragmente im Gelenk hervorgerufen wird. Es ist jedoch nicht bekannt, ob die inhibierten Metalloproteasen aus dem Knorpel oder aus der Synovialis stammen.

Diese Studie erlaubt den Schluss, dass das CS eine erfolversprechende Rolle bei der Behandlung der Hüftgelenksarthrose spielen kann, insbesondere im Frühstadium der Krankheit. Es sind weitere ausführliche Untersuchungen erforderlich, um die chondroprotektive Wirkung dieser Substanz festzustellen.

Literatur

1. ALTMAN R, DEAN DD, MUNTZ OE und HOWELL DS: Prophylactic treatment of canine osteoarthritis with glycosaminoglycan polysulfuric acid ester. *Arthritis Rheum* 32: 759-766, 1989.
2. BASSLEER C, GYSEN P, BASSLEER R und FRANCHIMONT P: Effect of peptidic glycosaminoglycans complex on human chondrocytes cultivated in three dimensions. *Abst Rheumatol* 9: 113-121, 1984.
3. BLOTMAN F und LOYAU G, *et al*: Etude clinique en double aveugle sur l'effet du Condrosulf dans la gonarthrose en comparaison à un placebo. Rapport d'étude 39 p, 1989.
4. HALVERSON PB, CHEUNG SH, STRUVE J und McCARTY D: Suppression of active collagenase from calcified Lapine Synovium by Arteparon®. *J Rheumatol* 14: 1013-1017, 1987.
5. PALMIERI L, CONTE A, GIOVANNINI L, LUALDI P und RONCA G: Metabolic fate of exogenous chondroitin sulphate in the experimental animal. *Arzneim Forsch/Drug Res* (I) 40: 319-323, 1990.
6. VIGNON E, MARTIN A, MATHIEU P, CONROZIER T, LOUISOT P und RICHARD M: Study of the effect of glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage. *Clinical Rheumatology* (in press).
7. WALTON EA, UFFOLIO J und STEVENS RW: The role of serine proteases inhibitors in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Semin Arthritis Rheum* 11: 73-74, 1981.