

G.L. Bach, K.K. Förster

## Medikamentöse Therapie: Nur symptomatische oder auch kausale Behandlung?

*Drug therapy: only symptomatic or also causal treatment?*

Praxis für Innere Medizin u. Rheumatologie, Grünstadt

### Zusammenfassung

Arthrosen sind primär vom hyalinen Knorpel der synovialen Gelenke ausgehende degenerative Gelenkerkrankungen, deren klinische Symptome charakterisiert sind durch Gelenkschmerzen, Bewegungseinschränkung, gelegentlich auftretende Gelenkergüsse sowie lokale Entzündungsprozesse.

Die primäre, konservative Behandlung zielt ab auf die Reduktion der Entzündung und Beseitigung des Schmerzes, sie erfolgt also rein symptomatisch, als Monotherapie oder als Kombination physikalischer, physiotherapeutischer, orthopädietechnischer und medikamentöser Maßnahmen. Das zunehmende Interesse an einer kausalen, medikamentösen Therapie führte 1996 zur Klassifizierung in „symptom-modifizierende“ und „strukturmodifizierende“ Pharmaka. Symptommodifizierende Pharmaka umfassen alle bisher bekannten und in der Therapie der Arthrose verwendeten Medikamente wie reine Analgetika, klassische nichtsteroidale, nichtselektive oder COX-2-selektive Antirheumatika (NSAR), und intraartikuläre Kortikosteroide. Weitere Medikamente sind Glucosaminsulfat und Hyaluronsäure, deren symptommodifizierende Wirkung nachgewiesen wurde, die aber möglicherweise darüber hinaus eine klinisch relevante "Strukturmodifikation" im Sinne einer Hemmung der Arthrose-Progression aufweisen. Zukünftige Untersuchungen zielen auf die Abklärung anderer therapeutischer Prinzipien (z.B. Antizytokine) mit symptommodifizierender und strukturmodifizierender Aktivität ab.

**Schlüsselwörter:** Arthrose, symptommodifizierende Pharmakotherapie, strukturmodifizierende Pharmakotherapie, Glucosaminsulfat, Hyaluronsäure, Arthrose-Progression-Hemmung

### Einleitung

Arthrosen sind degenerative Gelenkerkrankungen, primär ausgehend vom hyalinen Knorpel der synovialen Gelenke. Ihre Ätiologie ist unterschiedlich und ihre Pathogenese - trotz aller wissenschaftlichen Fortschritte - letztlich noch ungeklärt. Die degenerativen Veränderungen verlaufen in der Regel langsam progredient und betreffen mit zunehmendem Alter nicht allein die Knorpel-, sondern auch die Knochenstruktur eines oder mehrerer Gelenke mit zunehmender

### Summary

Osteoarthritis is a degenerative joint disease of the hyalin cartilage of synovial joints. Clinically the disease is characterized by joint pain, tenderness, limitation of movement, occasional effusions, and local inflammation of various extent. Therefore, the reduction of inflammation and alleviation of pain are goals of primary conservative treatment. This treatment is purely symptomatic as monotherapy or as a combined treatment involving physical, orthopedic and medical measures. In 1996, increasing interest in a causal drug therapy to osteoarthritis led to the classification of "symptom-modifying" and "structure-modifying" drugs. Pure analgesics, classical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - non-selective and COX-2-selective as well -, intraarticular corticosteroids and other pharmacological agents were classified as "symptom-modifying". Glucosamine sulfate and hyaluronic acid also belong to this group. Both substances have been shown to act as "symptom-modifying" agents. In addition studies indicate a clinically relevant "structure-modification" with a potential to inhibit the progress of osteoarthritis over a long-term. In the future prospective, randomized studies are needed to evaluate various kinds of medical treatment for the potential of having symptom- and structure-modifying effect.

**Key words:** Osteoarthritis, symptom-modifying pharmacotherapy, structure-modifying pharmaco-therapy, glucosaminesulfate, hyaluronic acid, inhibition of osteoarthritis progression

Gelenkdeformierung (14). Arthrosen sind klinisch charakterisiert durch Schmerz und Empfindlichkeit des Gelenks, Bewegungseinschränkung, einen gelegentlich auftretenden Gelenkerguss sowie lokale Entzündungsprozesse unterschiedlichen Ausmaßes, die sich jedoch nicht systemisch manifestieren (21).

Daher ist die primäre, konservative Behandlung der Arthrose auf eine Reduktion der Entzündung und die Beseitigung des Schmerzes ausgerichtet, sie erfolgt also rein symptomatisch, als Monotherapie oder als Kombination physikalischer,

physiotherapeutischer, orthopädietechnischer und medikamentöser Maßnahmen.

## Konservative, medikamentöse Therapie: Symptomatische Behandlung

Das konservativsymptomatische Therapiespektrum der Arthrose wird durch Medikamente sinnvoll und wirksam erweitert (Tab. 1).

Tabelle 1: Medikamentös-symptomatische Maßnahmen bei Arthrose

- Intraartikuläre Arzneimitteltherapie
  - Kortikosteroide
  - Hyaluronsäure
- Externe Therapie (Topika)
- Reine Analgetika (Nicht-Opioide und Opioide)
  - Paracetamol
  - niedrigdosiertes Ibuprofen usw.
- Klassische nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR)
  - Nichtselektive COX-1-COX-2-Hemmer
  - Präferentielle/selektive COX-2-Hemmer
- Nichtklassische nichtsteroidale Antiphlogistika
  - ASU (Avocado-Soja-Ölextrakt)
  - Chondroitinsulfat
  - Diacerein
  - Glucosaminsulfat
  - Hyaluronsäure
- Andere Arzneimittelprinzipien

Nach einigen zuvor erfolgten, nicht dauerhaften Klassifizierungsvorschlägen bezüglich der medikamentösen Therapie erfolgte durch die GREES im Jahr 1996 eine Einteilung in „symptommodifizierende“ und in „strukturmodifizierende“ Pharmaka (9). Symptommodifizierende Pharmaka umfassen alle bisher bekannten und in der Therapie der Arthrose verwendeten Medikamente wie reine Analgetika, klassische nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nichtselektive wie auch COX-2-selektive Hemmer, Kortikosteroide und andere. Hierzu gehören auch Medikamente wie Glucosaminsulfat und Hyaluronsäure, die nachgewiesenermaßen symptommodifizierend wirken, darüber hinaus aber vielversprechende Ansätze hinsichtlich einer klinisch relevanten „Strukturmodifikation“ zeigen (12, 10).

## Intraartikuläre Arzneimitteltherapie

Als intraartikuläre Arzneimitteltherapie sind vor allem Kortikosteroide und Hyaluronsäure zu nennen (letztere ist unter den „nichtklassischen nichtsteroidalen Antiphlogistika“ dargestellt). Intraartikuläre Radiokolloide und vergleichbar sklerosierende Mittel spielen in der Arthrosebehandlung nur eine untergeordnete Rolle.

Im Rahmen der Entzündungsentwicklung spielen Lipidmediatoren eine wichtige Rolle, hierunter vor allem die als Eicosanoide bezeichneten biologisch aktiven Metabolite der Arachidonsäure, Prostaglandine und Leukotriene. Die Arachidonsäure ist ein regelmäßiger Baustein der Phospholipide in Zellmembranen, wird durch Phospholipase A2 freigesetzt und dient dann Cyclo- und Lipoxygenasen als Substrat.

Kortikosteroide inhibieren die Aktivität der Phospholipase A2, reduzieren also die Freisetzung der Arachidonsäure

und verhindern so die Bildung von Prostaglandinen, Thromboxan und Leukotrienen. Pharmakologisch zeigen Kortikosteroide antiinflammatorische, antiallergische und membranstabilisierende Eigenschaften, was den therapeutischen Einsatz der Kortikosteroide nahelegt (24).

Aufgrund ihres nicht unproblematischen Verträglichkeitsprofils werden Kortikosteroide heutzutage fast nur noch bei schwerer Symptomatik der Rhiz-Arthrose, bei aktivierter Arthrose mit Gelenkerguss und zur Unterstützung der physikalischen Therapie empfohlen (7). Bei dieser rein lokalen und nicht zu häufigen Anwendung sind die bekannten systemischen Nebenwirkungen der Kortikosteroide nicht zu befürchten.

## Externe Therapie (Topika)

Bei topischen Arzneimitteln handelt es sich um Salben und Gelzubereitungen von klassischen nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR), aber auch von anderen, z.B. hyperämisierenden Arzneimittelprinzipien, als Monotherapeutika oder auch in Form von Kombinationen.

Während orale NSAR zu den meistverordneten Arzneimitteln gehören, kann jedoch unter bestimmten Bedingungen und unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses die Anwendung topischer nichtsteroidaler Antiphlogistika ihnen gegenüber Vorteile aufweisen (31): sie sind symptomatisch zuverlässig wirksam bei akuten und chronischen Schmerzzuständen, wie z.B. bei Arthrose (23).

Grundsätzlich können die vergleichbaren Nebenwirkungen wie bei den oralen NSAR auftreten, doch sind wegen der geringen systemischen Verteilung der Wirkstoffe bei topischer Anwendung unerwünschte Wirkungen sehr selten.

## Reine Analgetika (Nicht-Opioide und Opioide)

Nicht-Opioide-Analgetika wie beispielsweise Paracetamol (Acetaminophen) oder „analgetische“ Dosen von Ibuprofen (bis 1.200 mg/Tag) werden, da sie die endogene Prostaglandinsynthese nicht wesentlich hemmen, seit Jahren in den USA als erste Behandlungsalternativen empfohlen (1), andererseits zeigt aber beispielsweise Ibuprofen (selbst in niedrigerer, rein „analgetischer“ Dosierung) die prinzipiell vergleichbaren, insbesondere gastrointestinalen Nebenwirkungen wie bei der Applikation höherer, antiphlogistisch wirkender Mengen (5).

Im Hinblick auf die gegenüber den NSAR vergleichbare oder nicht vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit ist auch hier die Diskussion längst noch nicht beendet. Im Gegenteil, klinische Studien sowie Expertenkommentare aus jüngerer Zeit (z.B. 16) lassen für Paracetamol beispielsweise eine nicht ganz vergleichbare Wirksamkeit und ab etwa 2 g/Tag nicht zu vernachlässigende unerwünschte Wirkungen erkennen, die mittlerweile zur Empfehlung von NSAR als Mittel der ersten Wahl in der Therapie der Arthrose führen.

Opioideanalgetika gehören nicht zum Routine-Repertoire in der Arthrosebehandlung, allerdings können sie in

bestimmten Situationen sehr starker Schmerzen erforderlich werden, und zwar, wenn alle anderen medikamentösen Therapieoptionen letztlich erfolglos ausgeschöpft sind (2).

### Klassische nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR)

Die klassischen nicht-steroidalen Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAR) werden bei (aktivierter) Arthrose wegen ihres pharmakodynamischen Spektrums von antientzündlicher, analgetischer (antinozizeptiver) und antipyretischer Aktivität eingesetzt. Sie verringern den Arthroseschmerz, reduzieren die Entzündung bei aktivierter Arthrose und verbessern die Gelenkfunktion des Arthrosepatienten. Seit mehr als hundert Jahren klinisch-therapeutisch eingesetzt, wurde der grundlegende Wirkungsmechanismus erstmals von *Vane* beschrieben: Durch das Enzym Zykllooxygenase (COX) wird Arachidonsäure weiter umgesetzt zu Prostaglandinen. NSAR bewirken über eine Hemmung der COX eine Hemmung der endogenen Prostaglandinsynthese (36).

Bei ihrem unbestreitbar hohen symptomatisch-therapeutischen Wert zumindest bei kurzzeitiger Anwendung werden dennoch Bedenken diskutiert aufgrund des Potentials unerwünschter Wirkungen, insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit Magen-Darm-Anamnese bzw. mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion (37).

Mit der Entdeckung, dass es zumindest 2 COX-Isoenzyme gibt, sowie mit der Entwicklung präferentieller und sogar selektiver COX-2-Hemmer sind die Aussichten auf eine verträglichere NSAR-Therapie gestiegen, doch werden die Erfahrungen bezüglich einer relevant verbesserten gastrointestinalen Verträglichkeit ebenso diskutiert wie potentielle kardiovaskuläre Risiken.

Mit der erweiterten Kenntnis bezüglich einer möglichen präferentiellen oder gar selektiven COX-2-Hemmung ergibt sich eine zukünftig vielleicht relevante Möglichkeit der NSAR-Klassifizierung (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Klassifikation nach COX-Selektivität (nach Stichtenoth et al. 2001)

| COX-Selektivität                               | NSAR-Beispiele                                 | Bemerkungen  |
|--|--|--|
| -Präferenz f. COX-1                            | Acetylsalicylsäure<br>Indometacin<br>Piroxicam | Hohes Risiko gastrointestinal. u. renaler Nebenwirkungen; Hemmungen der Plättchenaggregation;      |
| -COX-1-COX-2-Hemmung<br>Präferent. COX-2-Hemm. | Diclofenac<br>Ibuprofen<br>Meloxicam           | Akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis   |
| Spezif. COX-2-Hemmung                          | Celecoxib<br>Rofecoxib                         | Wirksamkeit?<br>Verringerte gastrointestinale Toxizität;<br>Keine Hemmung der Plättchenaggregation |

Eine andere vielleicht kostengünstigere Möglichkeit zur Prophylaxe der NSAR-induzierten unerwünschten gastrointestinalen Probleme ist die gleichzeitige Verabreichung eines H2-Blockers (z.B. Ranitidin), besser vielleicht die des Pros-

taglandin-Analogons Misoprostol oder eines Protonenpumpenhemmers wie Omeprazol, deren Schutzwirkungen in endoskopisch kontrollierten Studien bestätigt werden konnten.

### Nicht-klassische nicht-steroidale Antiphlogistika

Neben intraartikulären Kortikosteroiden und Topika, den klassischen NSAR (COX-1-, COX-2-unselektiv bzw. COX-2-selektiv) sowie den reinen Analgetika werden als medikamentöse Alternativen die sehr gut verträglichen Symptommodifizierenden Arthrose-Therapeutika Glucosaminsulfat (oral) und Hyaluronsäure (intraartikulär), im Ausland beispielsweise auch Avocadoöl/Sojaöl-Extrakt (ASU), Chondroitinsulfat und Diacerein (Tab. 1), eingesetzt. Sie zeigen ohne Ausnahme eine antiphlogistische (d.h. symptomatische) Wirkung. Im Gegensatz zu den klassischen NSAR inhibieren sie nicht die endogene Prostaglandin-Synthese und werden deshalb auch als nichtklassische, nichtsteroidale Antiphlogistika bezeichnet (8, 10). Die üblichen, vor allem gastrointestinalen und renalen Probleme der klassischen NSAR sind nicht zu befürchten, wie sich dies auch im Rahmen der umfangreichen, praktisch-therapeutischen Anwendung zeigt.

**Glucosaminsulfat (GS; dona 200S Dragees)** ist das Schwefelsäuresalz des Aminozuckers Glucosamin, das als Aminosaccharid physiologischerweise im menschlichen Organismus vorkommt (Bindegewebe) und als Hexosamin das bevorzugte Substrat der Glykosaminoglykane des Knorpels und der Synovia bildet. Technisch wird GS durch salzsauren Aufschluss der chitinhaltigen Schalen von Meeresschalentieren gewonnen (Crustaceae).

Seit den ersten und grundlegenden Arbeiten ist die pharmakologische Aktivität von GS mittlerweile umfangreich und gut dokumentiert. Zusammengefasst ist GS bevorzugtes Substrat für die Biosynthese von Glykosaminoglykanen (Hyaluronsäure, Chondroitin und Keratansulfat), stimuliert anabole Prozesse im Knorpel, hemmt katabole Mechanismen und besitzt damit insgesamt einen regulierenden Eingriff in das dynamische Gleichgewicht von Knorpelauf- und -abbau (Tab. 3).

Schließlich inhibiert GS COX-unabhängig entzündliche Gelenkprozesse ebenso wie die Aktivität lysosomaler Enzyme und die Bildung von Peroxid (32) sowie die Interleukin (IL1β- und TNF-α-induzierte Nitridoxid(NO)-Produktion in Kulturen humaner Chondrozyten (33).

Die klinische Relevanz des pharmakologischen Profils von GS zeigt sich in mehr als 30 klinischen Studien mit ca. 8000 Patienten. Neuere, heutigen Anforderungen entsprechende Studien (kontrolliert, doppelblind, randomisiert) (25, 26, 30) mit über 600 einbezogenen Gonarthrose-Patienten und einer Behandlungszeit von 46 Wochen, dokumentieren die Symptom-modifizierende Wirksamkeit von GS, im Sinne einer Reduktion von Arthrosesymptomen (Lequesne-Index)

und einer Funktionsverbesserung der betroffenen Gelenke (6).

Eine neuere Placebo und NSAR-kontrollierte Studie mit 329 Gonarthrosepatienten über 3 Monate Behandlungs- und 2 weitere Monate Nachbeobachtungsdauer zeigte darüber hinaus, dass die Symptom-modifizierende Wirksamkeit von GS nach Beendigung der Therapie sogar noch längere Zeit (mindestens 2 Monate) anhält (35).

Tabelle 3: Pharmakologisches Profil von Glucosaminsulfat

#### Stimulation bzw. Unterstützung anaboler Prozesse

- Bevorzugtes Substrat für die Biosynthese der Glykosaminoglykane
- Steigerung der Proteoglykansynthese in humanen Chondrozyten
- Erhöhung des Einbaus von Prolin und Sulfat in die Knorpelmatrix
- Erhöhung der Adhäsion von Chondrozyten an Fibronektin

#### Inhibierung bzw. Reduktion kataboler Prozesse

- Hemmung von Stromelysin
- Hemmung der Kollagenase- und Phospholipase-A2-Aktivität
- Hemmung der IL-1- und TNF-alpha-induzierten NO-Freisetzung
- Hemmung der Aktivität lysosomaler Enzyme u. der Peroxid-Bildung

#### Beeinflussung entzündlicher Prozesse

- Antireaktive Eigenschaften in nicht-spezifischen Entzündungsmodellen
- Keine Beeinflussung in spezifischen Entzündungsmodellen
- Keine Zyklooxygenase-inhibierenden Eigenschaften

Diese auf die Arthrose-Symptomatik ausgerichteten, kürzerfristig durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien wurden mittlerweile bereits im Rahmen von Meta-Analysen positiv beurteilt (35), womit sich für GS eine Evidenz höchster Kategorie als Arthrose-Symptomatik ergibt.

Neuere, über 3 Jahre Behandlungsdauer durchgeführte Placebokontrollierte Studien mit 212 Gonarthrose-Patienten (29) bzw. mit 202 Gonarthrose-Patienten (27) zeigten, dass die Symptom-modifizierende Wirksamkeit von GS, überprüft anhand validierter Beschwerde-Indizes, auch über diesen langfristigen Zeitraum zum Tragen kommt.

**Hyaluronsäure (HA; Hyaluronan)** ist ein polymeres Glykosaminoglykan, das sich aus sich wiederholenden Glukuronsäure-Nacetylglucosamin-Einheiten zusammensetzt und in der extrazellulären Matrix fast aller Gewebe vorkommt. Im hyalinen Gelenkknorpel ist es für die Proteoglykanaggregation verantwortlich und damit für die biomechanische Funktion des normalen Gelenkknorpels von Bedeutung. Es ist auch Bestandteil der Synovialflüssigkeit und dort das viskositätsbestimmende Moment.

Der viskorheologische Therapieansatz mit intraartikulär injizierter HA (als Arzneimittel, z.B. Hyalart, bzw. als Medizinprodukt, z.B. GOON) substituiert die im Rahmen arthrotischer Vorgänge sowohl in Konzentration wie in Molekülgröße reduzierte physiologische Synovia-Hyaluronsäure: „Viscosupplementation“ (4). Synovia-HA ist nicht nur für die Lubrifikation der Gelenkoberflächen und Schockabsorption verantwortlich, sondern schützt auch die Schmerzrezeptoren (analgetischer Effekt). Pharmakodynamische Studien zeigten, dass HA antiinflammatorisch wirkt, z.B. durch Hemmung der Chemotaxis von Entzündungszellen, durch Abfangen der Sauerstoffradikale, aber auch durch Hemmung

des Arachidonsäure-Abbaus. Darüber hinaus reguliert HA die Diffusion der Nährstoffe durch die Synovialflüssigkeit in den Gelenkknorpel.

In erster Linie zielt die HA Therapie damit auf eine Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Knorpels ab, indem es die Viskosität der Synovia und die Proteoglykanproduktion durch humane Chondrozyten erhöht.

Die symptommodifizierende Aktivität von HA wurde vor allem bei Gonarthrose in einer mittlerweile großen Zahl klinischer Studien belegt (20). Dabei werden drei bis fünf Injektionen in jeweils wöchentlichem Abstand injiziert. Bereits nach kurzer Zeit war in weiteren klinischen Studien eine gegenüber Placebo signifikante Reduktion der Beschwerden nachweisbar (z.B. 28, 19) und die Verbesserung der Symptomatik hielt nach Beendigung der Therapie noch etwa ein halbes Jahr an, teilweise sogar über 12 Monate.

Zusammengefasst sind HA (Hyaluronsäure) und GS (Glucosaminsulfat) Arthrosemikamente mit klinisch nachgewiesener symptommodifizierender Aktivität und unproblematischer Verträglichkeit (11).

## Andere Arzneimittelprinzipien

Auf Muskelrelaxantien, besonders aber Antidepressiva und vergleichbare Prinzipien wird im Rahmen der Darstellung nicht näher eingegangen, da sie nur eine höchst untergeordnete Rollen im medikamentösen Therapieschema besitzen. Besonders aber auch für Phytotherapeutika, Vitamin E, Homöopathika und Vergleichbares liegen keine qualifizierten klinisch-therapeutischen Erfahrungen vor, die Therapie ist daher generell nicht zu empfehlen (2).

## Konservative, medikamentöse Therapie: Kausale Behandlung?

Arthrosen sind nicht heilbar. Therapieziele sind deshalb die Bekämpfung der führenden Symptomatik und nach Möglichkeit die Hemmung der Progredienz der Erkrankung (15).

In der Hoffnung auf eine mögliche Arthroprävention durch primäre Knorpelbeeinflussung wurde vor etwa 20 Jahren der Begriff der „Chondroprotektiva“ eingeführt. Da die entsprechenden Medikamente klinisch nicht hielten, was der Begriff induzierte, wurde die Bezeichnung später verlassen und im Rahmen von „Guidelines“ zur klinischen Evaluation eine Klassifizierung von die Arthrose nur symptomatisch oder auch „kausal“ beeinflussenden Substanzen in SYSADOAs („slow acting drugs in osteoarthritis“) und DMOADs („disease modifying osteoarthritis drugs“) vorgeschlagen (17).

Die aktuelle Klassifizierung der Arthrotherapeutika durch die GREES wurde bereits erwähnt: Sie definiert „symptommodifizierende“ Arzneimittel hierunter fallen alle Arthrotherapeutika sowie „strukturmodifizierende“ Arzneimittel (9). Studien mit „strukturmodifizierenden“ Arzneimitteln, das heißt, Arzneimittel, von denen man erwartet, dass sie in den pathologischen Prozess der Arthrose eingreifen

(und somit zumindest die Progredienz hemmen), sollen Parameter messen, die die Veränderung der Gelenkstruktur valide widerspiegeln. Dies ist bis heute einzig mittels standardisierter Röntgentechnik möglich. Studien sollten nach derzeitigen Richtlinien mindestens zwei (z.B. 3), besser drei Jahre dauern, da die (Knie)Gelenkspaltverschmälerung (bei normal progressiver Arthrose) etwa 0,08025 mm/Jahr beträgt (22).

Bezüglich HA gibt es inzwischen einige Pilotstudien (18, 13), die zwar noch keinen endgültigen Schluss für den Struktur-Modifikations-Nachweis zulassen, doch sind weitere klinische Untersuchungen zum Beweis der Wirksamkeit von HA (im Sinne der Progredienzhemmung) im Gange (11).

Bezüglich GS gibt es eine prospektive Plazebokontrollierte, doppelblind und randomisiert durchgeführte Langzeitstudie, die nicht nur – wie bereits oben besprochen – den symptommodifizierenden Effekt während dreier Jahre Behandlung bestätigt, sondern insbesondere die in präklinischen Untersuchungen gezeigten struktur(krankheits)modifizierenden Eigenschaften von GS prüfen sollte (29). In der Studie mit 212 Gonarthrose-Patienten, diagnostiziert entsprechend der ACR-Kriterien, war neben der Überprüfung der Symptomatik (WOMAC-Index) die Gelenkspaltsituation anhand standardisierter Röntgenbilder digital ausgewertet worden. Die durchschnittliche Gelenkspaltverschmälerung unter Plazebo betrug wie zu erwarten etwa 0,1 mm im Jahr. In der GS-Gruppe wurde keine Gelenkspaltverschmälerung gemessen. Der Unterschied gegenüber Plazebo war nicht nur statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ), sondern hinsichtlich der Symptomatik auch klinisch relevant.

Mit der Studie wurde erstmals an Patienten gezeigt, dass ein Arzneimittel in erwünschtem Sinne in den pathologischen Arthroseprozess einzugreifen und den weiteren Knorpelabbau zu hemmen vermag. Eine weitere, vergleichbare 3-Jahres-Studie (27), mit abweichender Auswertetechnik, bestätigte den Befund und erhärtet die in der ersten Langzeitstudie mit GS erhobenen Resultate. Nicht nur die positive Beeinflussung der Symptomatik nach Langzeiteinnahme von GS wurde bestätigt, sondern darüber hinaus auch die Arthroseprogredienzhemmung.

Aufgrund dieser Befunde kann GS über die Symptommodifikation hinaus als erstes strukturmodifizierendes und damit "krankheitsmodifizierendes" Arzneimittel bei Arthrose bezeichnet werden.

## Zukunftsentwicklungen

Der Einsatz von Antizytokinen (Zytokin-Antagonismus, Zytokinrezeptor-Antagonismus, Zytokin-Hemmung, Zytokin-Antikörper) könnte darüber hinaus eine zukunftsweisende Basistherapie begründen. Präklinisch feststellbare Effekte bieten zumindest einen theoretischen Ansatz. Kontrollierte klinische Studien, besonders mit mittel- und langfristigen Verläufen, stehen allerdings noch aus (15). Hier liegen zukünftige Herausforderungen an die Arthroseforschung, weitere in der Arthrosebehandlung potentiell zu verwendenden therapeutischen Prinzipien hinsichtlich einer eventuel-

len strukturmodifizierenden Aktivität abzuklären: im Rahmen prospektiver klinischer Untersuchungen, analog den oben zitierten, in Design und Durchführung beispielhaften Studien.

## Literatur

1. ACR OA Guidelines Subcommittee: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 Update. *Arthritis Rheum* 43 (2000) 1905-1915.
2. AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen. AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 2. Auflage, Köln (2001).
3. Altman R, Brandt K, Hochberg M, et al.: Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: Recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthritis Cartil* 4 (1996) 217-243.
4. Balazs EA, Denlinger JL: Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 20 (1993) 39.
5. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP et al.: Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 325 (1991) 87-91.
6. Bundesgesundheitsamt Berlin: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Aufbereitungsmonographien für den humanmed. Bereich) vom 31. Januar 1992: D-Glucosamin. *Bundesanzeiger* 44, Nr. 104 (1992) 45-50.
7. Dieppe P: Osteoarthritis management. In: Klippel JH, Dieppe P (eds.): *Rheumatology*. Mosby, St Louis London Toronto (1994) 781-788.
8. Di Pasquale G: Pharmacological control of cartilage degradation in osteoarthritis. In: Woessner JF Jr, Howell DS (eds.): *Joint cartilage degradation*. Marcel Dekker, New York Basel Hong Kong (1993) 475-501.
9. Dougados M (on behalf of the "Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREGS): osteoarthritis section): Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 55 (1996) 552-557.
10. Förster KK: Drug treatment of osteoarthritis: Clinical aspects. In: Grifka J, OgilvieHarris DJ (Hrsg.): "Osteoarthritis Fundamentals and Strategies for JointPreserving Treatment". SpringerVerlag, Berlin Heidelberg New York (2000) 66-81.
11. Förster KK, Bach GL: Medikamentöse Arthrosetherapie mit Hyaluronsäure. *CFJournal* 3 (2002) 2-3.
12. Förster KK, Schmid K, Bach GL: Aktuelle Aspekte der medikamentösen Behandlung der Arthrose. *arthritis + rheuma* 17 (1997) 23-28.
13. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P: Intraarticular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol* 16 (1998) 441-449.
14. Grifka J: Kniegelenksarthrose: Epidemiologie, arthroskopische Therapie, Kernspintomographie, Knieschule. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York (1994).
15. Hackenbroch MH: Arthrosen. Basiswissen zu Klinik, Diagnostik und Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2002).
16. Hochberg MC: What a difference a year makes: Reflections on the ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Reports* 3 (2001) 473-478
17. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, et al.: Guidelines for Testing Slow Acting Drugs in Osteoarthritis. *J Rheumatol* 21, suppl 41 (1994) 65-73.
18. Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, et al.: Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* 5 (1997) 153-160.
19. Lohmander LS, Dalén N, Englund G, et al.: Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 55 (1996) 424-431.
20. Maheu E: Hyaluronan in knee osteoarthritis: A review of the clinical trials with Hyalgan. *Eur J Rheumatol Inflamm* 15 (1995) 17-24.
21. Mankin HJ, Brandt KD, Shulman LE: Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis. Proceedings and recommendations. *J Rheumatol* 13 (1986) 1127-1160.

22. *Mozzuca SA, Brandt KD, Katz BP*: Is conventional radiography suitable for evaluation of a disease-modifying drug in patients with knee osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartil* 5 (1997) 217-226.
23. *Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, et al.*: Quantitative systematic review of topically applied nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Brit Med J* 316 (1998) 333-338.
24. *Morand E*: Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 9 (1997) 200-205.
25. *Müller-Faßbender H, Bach GL*: D-Glucosamin-Sulfat als nebenwirkungsarme Alternative zu nichtsteroidalen Antirheumatika. In: "Aktuelle Rheumatologie Bayreuth Pathologie-Labor-Untersuchung-Therapie 1989" (Hrsg.: Bach GL, Stock KP). Echo VerlagsGmbH, Köln (1990) 109-124.
26. *Noack W, Fischer M, Förster KK, et al.*: Glucosamine Sulfate in Osteoarthritis of the Knee. *Osteoarthritis Cart* 2 (1994) 51-59.
27. *Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al.*: Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3 year, randomized, placebo controlled, doubleblind study. *Arch Intern Med* 162 (2002) 2113-2123.
28. *Puhl W, Bernau A, Greiling H, et al.*: Intraarticular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartil* 1 (1993) 233-241.
29. *Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al.*: Longterm effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebocontrolled clinical trial. *Lancet* 357 (2001) 251-256.
30. *Reichelt A, Förster KK, Fischer M, et al.*: Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo controlled, doubleblind study. *Arzneim Forsch / Drug Res* 44 (1994) 75-80.
31. *Reiter S, Bolten W*: Topische nichtsteroidale Antirheumatika. *Z Rheumatol* 61 (2002) 701-702.
32. *Setnikar I, Cereda R, Pacini MA, et al.*: Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneim Forsch / Drug Res* 41 (1991) 157-161.
33. *Shikhman AR, Kuhn K, Alaeddine N, et al.*: N-acetylglucosamine prevents IL1 $\beta$ -mediated activation of human chondrocytes. *J Immunol* 166 (2001) 5155-5160.
34. *Stichtenoth DO, Fröhlich JC*: Therapie mit präferentiellen und spezifischen COX2-Inhibitoren. *Internist* 42 (2001) 421-426.
35. *Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, et al.*: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1* (2001) Oxford: Update Software.
36. *Vane J*: Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirinlike drugs. *Nature New Biol* 231 (1971) 232-235.
37. *Wessel G*: Medikamentöse Behandlung älterer Rheumatiker. In: "Rheuma im Alter" (Hrsg.: Müller-Faßbender HR, Förster KK, Stock KP, Bach GL). Ralf Reglin Verlag, Köln (1998) 63-79.

**Korrespondenzanschrift:**  
**Prof. Dr.med. Gerhard L. Bach**  
**Innere Medizin/Rheumatologie**  
**Beim Bergtor 12**  
**67269 Grünstadt**  
**Fax: (06359) 2090748**  
**E-mail: GerhardLBach@yahoo.de**