

Inhaltsübersicht

1 Arthrose: Epidemiologie, Metabolismus und Lebensstil

Epidemiologie

Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C.
Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).
Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013;56(5–6):678–86.

Metabolische Aspekte

Masuko K, Murata M, Suematsu N, et al.
A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation.
Clin Exp Rheumatol 2009;27(2):347–53.

Berenbaum F.
Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!).
Osteoarthritis Cartilage 2013;21(1):16–21.

Zhuo Q, Yang W, Chen J, et al.
Metabolic syndrome meets osteoarthritis.
Nat Rev Rheumatol 2012;8(12):729–37.

Iannone F, Lapadula G.
Obesity and inflammation – targets of OA therapy.
Curr Drug Targets 2010;11(5):586–98.

Adipositas und Gewichtsreduktion

Gudbergson H, Boesen M, Lohmander LS, et al.
Weight loss is effective for symptomatic relief in obese subjects with knee osteoarthritis independently of joint damage severity assessed by high-field MRI and radiography.
Osteoarthritis Cartilage 2012;20(6):495–502.

Brennan SL, Cicuttini FM, Pasco JA, et al.
Does an increase in body mass index over 10 years affect knee structure in a population-based cohort study of adult women?
Arthritis Res Ther 2010;12:R139.

Körperliches Training

Thorp LE, Wimmer MA, Foucher KC, et al.
The biomechanical effects of focused muscle training on medial knee loads in OA of the knee: a pilot, proof of concept study.
J Musculoskelet Neuronal Interact 2010;10(2):166–73.

Jorge RT, de Souza MC, Chiari A, et al.
Progressive resistance exercise in women with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial.
Clin Rehab 2014;July 3 doi: 10.1177/0269215514540920.

Ng NR, Heesch KC, Brown WJ.
Efficacy of a progressive walking program and glucosamine sulphate supplementation on osteoarthritic symptoms of the hip and knee: a feasibility trial.
Arthritis Res Ther 2010;12:R25.

2 Knorpelbestandteile und Mikronährstoffe

Orthomol.
Kontrollierte Beobachtungsstudie mit einer Nährstoffkombination (Orthomol arthroplus®) bei Patienten mit Kniegelenksarthrose.
2012; interne Daten.

Orthomol.
Randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Nährstoffkombination (Orthomol arthroplus®) bei Kniegelenksarthrose.
2014; Publ. i. Vorb.

3 Glucosamin- und Chondroitinsulfat

Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al.
Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials.
Osteoarthritis Cartilage 2008;16(2):254–60.

Yoshimura M, Sakamoto K, Tsuruta A, et al.
Evaluation of the effect of glucosamine administration on biomarkers of cartilage and bone metabolism in soccer players.
Int J Molec Med 2009;24(4):487–94

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al.
Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis.
N Engl J Med 2006;354(8):795–808.

Gabay C, Medinger-Sadowski, Gascon D, et al.
Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center.
Arthritis Rheum 2011;63(11):3383–91.

Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P.
The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate.
Curr Med Res Opin 2008;24(11):3029–35.

Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al.
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 Rheum 2009;80(2):524–33.

Calamia V, Fernández-Puente P, Mateos J, et al.

A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine.

Sci Rep 2014;4:5069.

Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al.

First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort.

Ann Rheum Dis 2013;Dec 13 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.

Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al.

Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens.

Ann Rheum Dis 2014;Jan 6 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.

4 Hyaluronsäure

Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, et al.

Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint®) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial.

Nutr J 2008;7:3.

Grishko V, Xu M, Ho R, et al.

Effects of hyaluronic acid on mitochondrial function and mitochondria-driven apoptosis following oxidative stress in human chondrocytes.

J Biol Chem 2009;284(14):9132–9.

Nagaoka I, Nabeshima K, Murakami S, et al.

Evaluation of the effects of a supplementary diet containing chicken comb extract on symptoms and cartilage metabolism in patients with knee osteoarthritis.

Exp Ther Med 2010;1(5):817–27.

5 Kollagenhydrolysat

Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, et al.

24-week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain.

Curr Med Res Opin 2008;24(5):1485–96.

McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N, et al.

Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial.

Osteoarthritis Cartilage 2011;19(4):399–405.

6 Vitamine und sonstige Mikronährstoffe Antioxidanzien

Suantawee T, Tantavisit S, Adisakwattana S, et al.

Oxidative stress, vitamin E, and antioxidant capacity in knee osteoarthritis.

J Clin Diagn Res 2013;7(9):1855–9.

Wang Y, Hodge AM, Wluka AE, et al.

Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study.

Arthritis Res Ther 2007;9:R66.

Sutipornpalangkul W, Morales NP, Charoencholvanich K, et al.

Lipid peroxidation, glutathione, vitamin E and antioxidant enzymes in synovial fluid from patients with osteoarthritis.

Int J Rheum Dis 2009;12(4):324–8.

Nakagawa S, Arai Y, Mazda O, et al.

N-acetylcysteine prevents nitric oxide-induced chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in an experimental model of osteoarthritis.

J Orthop Res 2010;28(2):156–63.

Vitamin D

Bergink AP, Uetterlinden AG, van Leeuwen JP, et al.

Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee. The Rotterdam Study.

J Clin Rheumatol 2009;15(5):230–7.

Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, et al.

Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men. The Osteoporotic Fractures in Men Study.

Arthritis Rheum 2010;62(2):511–4.

Omega-3-Fettsäuren

Wu CL, Jain D, McNeill JN, et al.

Dietary fatty acid content regulates wound repair and the pathogenesis of osteoarthritis following joint injury.

Ann Rheum Dis 2014; Jul 10 doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205601.

Fritsch DA, Allen TA, Dodd CE, et al.

A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis.

J Am Vet Med Assoc 2010;236(5):535–9.

Grünwald J, Petzold E, Busch R, et al.

Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis.

Adv Ther 2009;26(9):858–71.

Bedeutung der Arthrose in Deutschland: aktuelle Zahlen

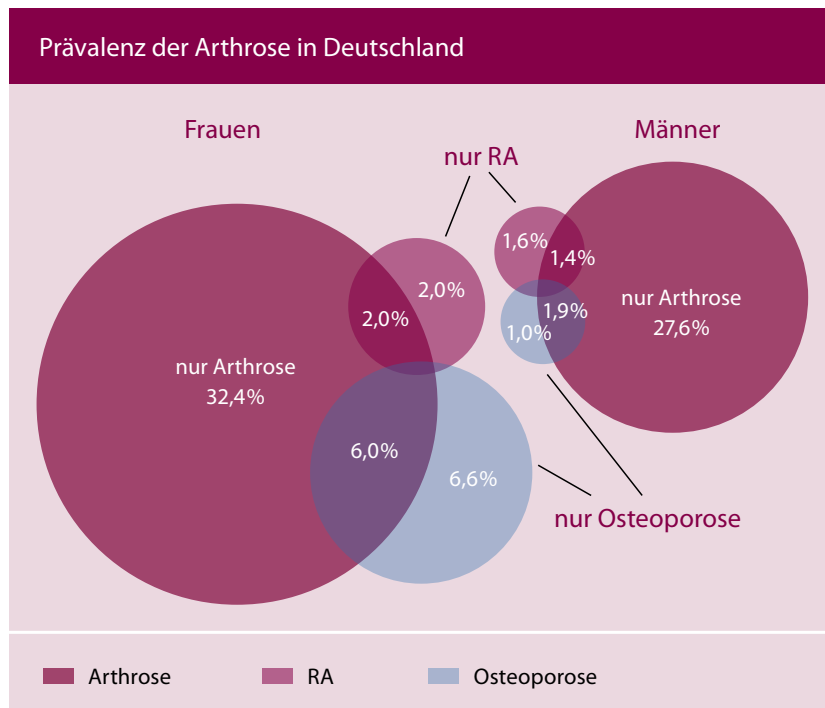
Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).
Fuchs J, Rabenberg, M, Scheidt-Nave C. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2013;56(5-6):678-86.

Hintergrund und Zielsetzung

Beim älteren Menschen stellen die muskuloskelettalen Erkrankungen (MSKE) weltweit die häufigste Ursache von chronischem Schmerz, körperlicher Funktionseinschränkung und Verlust an Lebensqualität dar. Unter der Bezeichnung „muskuloskelettale Erkrankungen“ werden eine Reihe entzündlicher und degenerativer Erkrankungen des Bewegungsapparats zusammengefasst. Zur Arthrose, rheumatoiden Arthritis und Osteoporose wurden aktuelle epidemiologische Daten auf Basis einer Gesundheitserhebung in Deutschland vorgelegt.

Studiendesign, Patienten und Methode

Neben zahlreichen anderen Erkrankungen wurde mit der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1, erste Erhebungswelle) die aktuelle Verbreitung der häufigsten MSKE – Arthrose, rheumatoide Arthritis (RA) und Osteoporose – in Deutschland erfasst. Die Auswertungen basieren auf den Angaben von 7.988 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren (Osteoporose ab 50 Jahren), die in einem persönlichen Interview angaben, ob die jeweilige Erkrankung bei ihnen jemals ärztlich diagnostiziert wurde.



Prävalenzschätzung zum gleichzeitigen Auftreten von Arthrose, rheumatoider Arthritis (RA) und Osteoporose für Personen ab 50 Jahren nach Geschlecht (n=4.240)

>>

Die befragten Personen waren einerseits Ersteingeladene bei der DEGS (n=4.193) und andererseits bereits Teilnehmer des 1998 durchgeführten Bundesgesundheits-Survey (n=3.959). Die entsprechenden Analysen sowie Vergleiche mit der amtlichen Statistik belegen die hohe Repräsentativität der DEGS1-Stichprobe.

Ergebnisse

Eine Arthrose liegt bei 22,3% der Frauen und 18,1% der Männer vor.^a So sind von der Arthrose, ähnlich wie von allen MSKE, Frauen signifikant häufiger betroffen als Männer. Die Schätzungen für beide Geschlechter steigen mit zunehmendem Alter an, so fand sich in der Gruppe der 18–29-jährigen Frauen eine Arthroseprävalenz von 1,6%, bei den 70–79-jährigen von 49,9%. Im Vergleich steigt in den entsprechenden Altersgruppen bei Männern die Prävalenz von 1,8% auf 33,3% an.

Zur Lokalisation der Arthrose: Bei beiden Geschlechtern steht die Kniegelenksarthrose mit über 53% aller Arthroseerkrankungen an erster Stelle, danach folgen

- bei Männern die Hüftgelenksarthrose mit 25,5% an 2. Stelle und die Arthrose der Fingergelenke mit 15,7% an 3. Stelle,
- bei Frauen die Arthrose der Fingergelenke mit 36,6% an 2. Stelle und die Hüftgelenksarthrose mit 27,6% an 3. Stelle.

Fazit

Die MSKE spielen für die ältere bzw. alte Bevölkerung in Deutschland eine große Rolle. Die aktuellen Daten aus der DEGS1 bieten vielfältige Möglichkeiten, MSKE mit relevanten Einflussgrößen in Beziehung zu setzen und somit den Gesundheitszustand der Bevölkerung in Deutschland präzise zu beschreiben.

a. weitere Zahlen: rheumatoide Arthritis: Frauen 3,2%, Männer 1,9%; Osteoporose: Frauen 13,1%, Männer 3,2%

Pathogenese des Knorpelabbaus: metabolische Aspekte

A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation.

Masuko K, Murata M, Suematsu N, et al. Clin Exp Rheumatol 2009;27(2):347–53.

Hintergrund und Zielsetzung

Die Arthrose wird als eine Erkrankung betrachtet, die auch im Zusammenhang mit Adipositas und Körperfettmasse steht. Die neueren Forschungen konzentrieren sich heute eher darauf, die Bedeutung der Vielzahl von speziellen Mediatoren aus dem Fettgewebe aufzuklären, darunter Fettsäuren, Sphingolipide und Eicosanoide. Diese Substanzen beeinflussen offenbar den Knorpelabbau bei Arthrose zusätzlich zu den mechanischen Effekten, die das Körpergewicht selbst auf die gewichtstragenden Gelenke ausübt.

Ergebnisse

In dieser Arbeit betrachten die Verfasser den aktuellen Fortschritt der Studien zur Arthrose mit Betonung der möglichen Rolle der verschiedenen Mediatoren für den Gelenkknorpel. Es wird als Konzept eingeführt, dass es sich bei Arthrose um eine Stoffwechselerkrankung handelt, bei der die Substanzen aus dem Fettgewebe wesentlich zur Pathophysiologie des Knorpelabbaus beitragen.

Matsuko et al. besprechen in dieser Übersichtsarbeit im Einzelnen folgende Substanzgruppen und ihre Eigenschaften, die den Studiendaten zufolge einen Einfluss auf den Gelenkknorpel und auf den Arthroseverlauf zeigen:

- Fettsäuren: Je nach Schweregrad der Läsionen im arthrotisch veränderten Knorpel sind die Gesamtfettsäuren in Knorpelproben erhöht.
- Ceramid und Sphingolipide: Sphingolipide stammen aus der Doppelschicht der Zellmembranen. Das Gleichgewicht der Sphingolipide spielt offenbar eine große Rolle für Knorpelzellen.
- Eicosanoide: Insbesondere die Abkömmlinge der Arachidonsäure (Omega-6-Fettsäure), wie Prostaglandine, wirken negativ im Sinne einer Verschlimmerung der Arthrose.
- Sonstige: PPAR (Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren); die Peroxidation der Lipide und mesenchymale Stammzellen werden ebenfalls diskutiert.

Fazit

Aufgrund der geschilderten Forschungsergebnisse könnte eine Modulation des Lipidmetabolismus im arthrotischen Gelenkknorpel eine Chondroprotektion bewirken.

Arthrose – eine entzündliche Erkrankung

Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!).
Berenbaum F. Osteoarthritis Cartilage 2013;21(1):16–21.

Hintergrund und Zielsetzung

Die Arthrose wurde lange Zeit als reine „Verschleißkrankheit“ interpretiert, die zum Verlust von Knorpel führt. Sie galt als allgemeine Folge von Prozessen, die zu einem erhöhten Druck auf ein spezielles Gelenk oder zur Verletzlichkeit der Knorpelmatrix führen. Fortschritte in der molekularen Biologie in den 90er-Jahren des 20. Jahrhunderts haben dieses Paradigma tiefgreifend verändert. Die Entdeckung, dass zahlreiche lösliche Mediatoren, Zytokine oder Prostaglandine, die Bildung von Matrixmetalloproteinasen durch Knorpelzellen steigern, führte zu den ersten Konzepten einer „Entzündungstheorie“ der Arthrose. Doch dauerte es noch ein Jahrzehnt, bis man die Synovialitis als ein wesentliches Merkmal der Arthrose verstand. Einige Studien eröffnen nun den Weg, die Entzündung als einen „Promotor“ der Arthroseprogression zu bewerten.

Ergebnisse

Neuere experimentelle Daten zeigten, dass der subchondrale Knochen eine wesentliche Rolle beim Arthroseprozess spielt, und zwar als mechanischer Dämpfer sowie als Quelle von Entzündungsmediatoren, die in den Schmerzprozess bei Arthrose und in den Abbau der tieferen Knorpelschichten eingebunden sind. So ist die Arthrose, die anfangs als eine vom Knorpel ausgehende Veränderung verstanden wurde, vielmehr eine komplexe Erkrankung mit Entzündungsmediatoren, die von Knorpel, Knochen und Synovialmembran freigesetzt werden.

Eine geringgradige Entzündung, die durch das metabolische Syndrom, angeborene Immunität und den als „Inflammaging“ bezeichneten Prozess aus Inflammation und Aging induziert wird, sind einige der Argumente zugunsten der Entzündungstheorie der Arthrose. Sie werden in dieser aktuellen Übersichtsarbeit dargestellt.

Fazit

Es finden sich zahlreiche Studiendaten, die auf die zentrale Rolle der Entzündungsmediatoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Arthrose hinweisen. Dabei sind die Quellen der Mediatoren sowohl lokal im Gelenk als auch systemisch z. B. im Fettgewebe zu sehen. Die Arthrose ist in diesem Sinne unter die übrigen alters- und stoffwechselbedingten Erkrankungen (u. a. im Rahmen eines metabolischen Syndroms) einzureihen. Wenn es gelingt, diese inflammatorischen Stoffwechselwege aufzuklären, könnten in der Zukunft krankheitsmodifizierende Wirkstoffe gegen die Arthrose (DMOAD) entwickelt werden.

Einordnung der Arthrose ins metabolische Syndrom

Metabolic syndrome meets osteoarthritis.

Zhuo Q, Yang W, Chen J, et al. Nat Rev Rheumatol 2012;8(12):729–37.

Hintergrund und Zielsetzung

Die metabolische Arthrose kann heute als Unterart der Arthrose charakterisiert werden, dabei werden Verbindungen hergestellt zwischen diesem Phänotyp und dem metabolischen Syndrom (MetS) – und dies mit einzelnen MetS-Komponenten und mit dem MetS als Ganzem. Die Hypertonie geht mit der Arthrose über die subchondrale Ischämie einher, die den Nährstoffaustausch im Gelenkknorpel beeinträchtigt und das Knochen-Remodelling auslöst. Ektope Fettablagerungen in den Chondrozyten, durch Fettstoffwechselstörungen induziert, könnten die Arthroseentwicklung initiieren, die durch einen fehlgesteuerten zellulären Lipidstoffwechsel in den Gelenkstrukturen exazerbiert wird.

Ergebnisse

Die Hyperglykämie und die Arthrose interagieren auf lokaler wie auch systemischer Ebene, lokale Effekte des oxidativen Stresses und der „advanced glycation end-products“^a sind an Knorpelschäden beteiligt, während die niedriggradige systemische Entzündung sich aus der Glukoseakkumulation ergibt und zu einem toxischen inneren Milieu beiträgt, das die Arthrose verschlimmern kann. Die adipositasbedingten metabolischen Faktoren, insbesondere die veränderten Adipokin-Spiegel, tragen zur Arthroseentwicklung bei, indem proinflammatorische Faktoren sowie Abbauenzyme gebildet werden. Dies führt zur Hemmung der Knorpelmatrixsynthese und zur Stimulation des subchondralen Knochenumbaus.

In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden die gemeinsamen Mechanismen von Entzündung, oxidativem Stress, gemeinsamen Metaboliten und endothelialer Dysfunktion zusammengefasst, die die Ätiologie von Arthrose wie MetS kennzeichnen und die metabolische Arthrose als die 5. Komponente des MetS identifizieren. Die Autoren beschreiben auch die Therapiemöglichkeiten, die sich aus der Vereinigung beider Konzepte ergeben können.

Fazit

Bei der Arthrose handelt es sich um eine heterogene Krankheit, bei der auch metabolische Faktoren eine wesentliche Rolle spielen. Die Entdeckung der metabolisch bestimmten Arthrose als eine weitere der bekannten Erkrankungen des metabolischen Syndroms kann zu einer stärker auf den individuellen Patienten zugeschnittenen Arthrosetherapie führen.

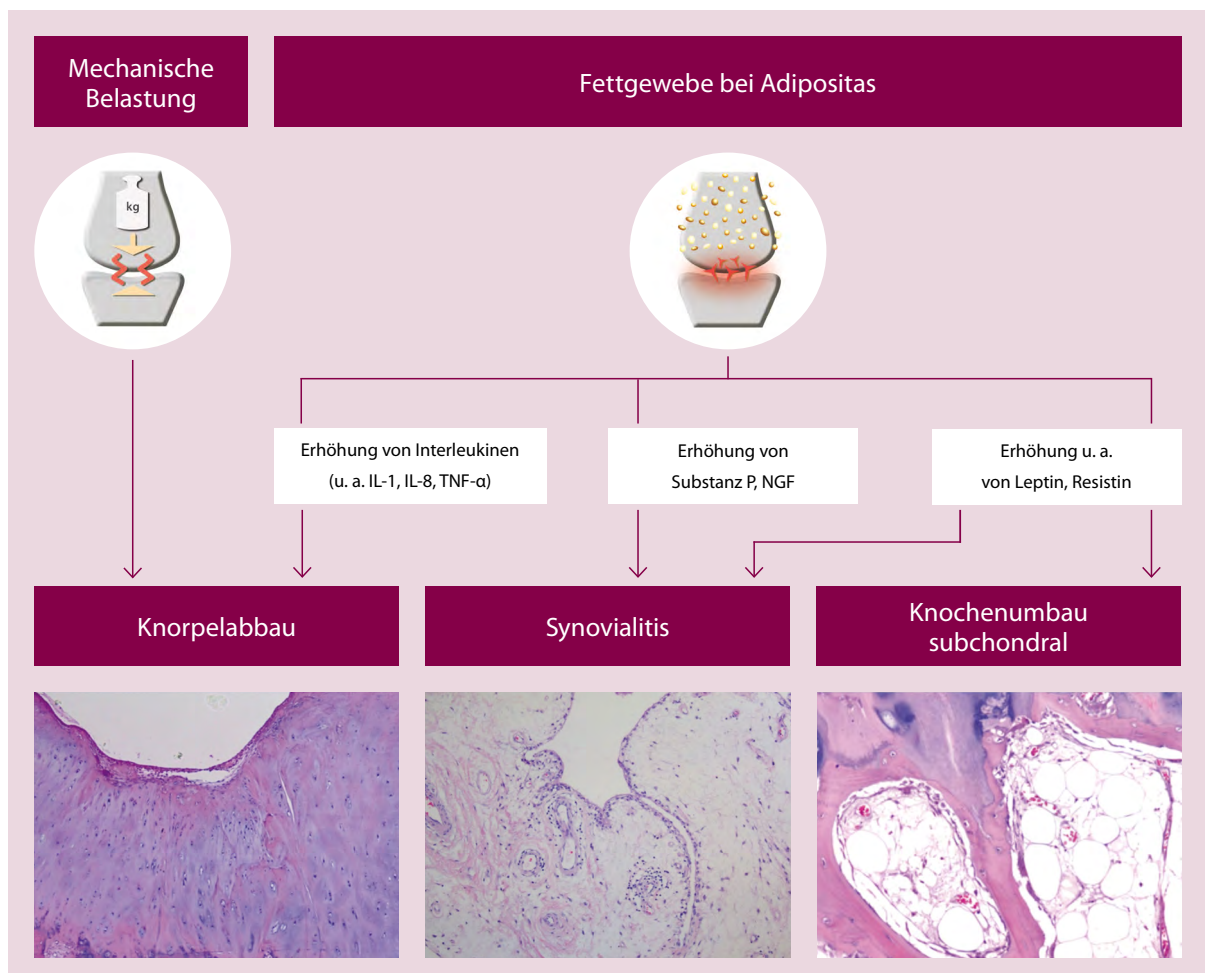
a. advanced glycation end-products: Endprodukte fortgeschrittener Glykierung. Glykierung ist die nichtenzymatische Reaktion, bei der sich Zuckermoleküle mit Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren verbinden. In einer Kettenreaktion kommt es dann über verschiedene Zwischenprodukte zu den Endprodukten (AGEs).

Adipositas und Entzündung: Angriffspunkte der Arthrose

Obesity and inflammation – targets of OA therapy.
Iannone F, Lapadula G. Curr Drug Targets 2010;11:586–98.

Hintergrund und Zielsetzung

Die Adipositas ist einer der Hauptrisikofaktoren der Arthrose. Dabei wurde über viele Jahre der Zusammenhang zwischen Adipositas und Arthrose unmittelbar der Auswirkung der Überbelastung der gewichtstragenden Gelenke zugeschrieben. Dementsprechend wurden die Ergebnisse epidemiologischer Studien verstanden, die eine strikte Korrelation zwischen erhöhtem BMI und Schweregrad der Knie- oder Hüftgelenksarthrose zeigten und auch, dass Schmerzlinderung und Verbesserung der körperlichen Funktion nach einer Gewichtsabnahme eintraten.



Histologische Bilder freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Veit Krenn (MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier).

>>

Ergebnisse

Doch liegen heute zunehmende Studiendaten vor, die belegen, dass es sich bei der Adipositas um ein komplexes Syndrom handelt, bei dem eine pathologische Aktivierung der neuroendokrinen und proinflammatorischen Stoffwechselwege erfolgt, wodurch es zu einer veränderten Steuerung der Nahrungsaufnahme, zur Fettexpansion und zu stoffwechselbedingten Veränderungen kommt. Aktiviertes weißes Fettgewebe steigert die Synthese proinflammatorischer Zytokine, wie IL-6, IL-1, IL-8, TNF- α und IL-18, während regulatorische Zytokine, wie IL-10, herabgesetzt werden.

Fettgewebszellen (oder Adipozyten) bilden außerdem spezielle Zytokine, die als Adipokine bezeichnet werden. Diese erzeugen vielfältige Effekte, die die Entzündung der Synovialmembran (Synovialitis), die Aktivität der Knorpelabbauenzyme und das Remodelling der Knochenmatrix fördern können.

Außerdem stimulieren proinflammatorische Zytokine die Adipozyten zur Bildung von Neuropeptiden, wie z. B. Substanz P und Nervenwachstumsfaktor (NGF), die nachgewiesenermaßen für die Steuerung sowohl des Appetits als auch der Knorpelhomöostase von wesentlicher Bedeutung sind.

Fazit

Aus diesen komplexen Effekten der Adipositas auf die Arthrose, d. h. den verschiedenen Wechselwirkungen zwischen genetischen, metabolischen, neuroendokrinen und biomechanischen Faktoren, ergeben sich eine Reihe potenzieller Zielfaktoren für die Arthrosetherapie.

IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor; NGF: nerve growth factor

Gewichtsreduktion bessert die Symptome bei Kniegelenksarthrose

Weight loss is effective for symptomatic relief in obese subjects with knee osteoarthritis independently of joint damage severity assessed by high-field MRI and radiography.

Gudbergesen H, Boesen M, Lohmander LS, et al. Osteoarthritis Cartilage 2012;20(6):495–502.

Hintergrund und Zielsetzung

Bei adipösen Gonarthrose-Patienten wird vorrangig eine Gewichtsreduktion empfohlen, und in der Mehrzahl der Fälle führt diese zur Symptomlinderung. Gudbergesen et al. stellten die Hypothese auf, dass der strukturelle Status vor der Behandlung, wie man ihn mit Röntgenaufnahmen, 1,5-T-MRT-Technik und anhand der Ausrichtung im Kniegelenk feststellt, die symptomatischen Änderungen mit einer signifikanten Gewichtsabnahme beeinflussen kann.

Studiendesign, Patienten und Methode

Die Patienten hatten laut Einschlusskriterien ein Alter über 50 Jahre, einen Body-Mass-Index ≥ 30 , eine primäre Gonarthrose gemäß Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) und in der Bildgebung nachgewiesene Strukturschäden. Sie unterzogen sich einer 16-wöchigen Diät mit Formula-Produkten und einer entsprechenden Beratung. MRT- und Röntgenaufnahmen des Kniegelenks mit den stärksten Symptomen wurden zu Beginn befundet und die Strukturschäden anhand des Boston-Leeds Osteoarthritis of the Knee Score, der minimalen Gelenkspaltbreite und dem Stadium nach Kellgren u. Lawrence festgestellt.

Ergebnisse

Nach Standard-Telefoninterviews wurden 388 mögliche Patienten ausgewählt. Von diesen waren nach der Diätmaßnahme noch 175 Patienten in der Studie. Der typische Patient war eine 63-jährige Frau mit einem BMI von 37 und einem Symptomindex von 60 anhand der KOOS-Skala. Die Patienten zeigten ein breites Spektrum an strukturellen Schäden, wobei die meisten Patienten eine verminderte Gelenkspaltbreite zeigten. Der Effekt der 16-wöchigen Diät war eine Besserung der Beschwerden von 14,0% nach KOOS und 15,8% nach KOOS ADL. Bezüglich der Korrelation zwischen Strukturveränderungen in MRT oder Röntgenbild und Symptombesserung gab es keine signifikanten Ergebnisse.

Fazit

Trotz des Vorhandenseins von Gelenkschäden kam es bei älteren adipösen Gonarthrose-Patienten zur symptomatischen Linderung der Beschwerden nach einer klinisch relevanten Gewichtsreduktion. Die Symptomlinderung in Korrelation zur Gewichtsreduktion ließ sich – in der nur 16 Wochen dauernden Studie – nicht anhand von strukturellen Veränderungen nachvollziehen, daher ist hier die Veränderung der metabolischen Situation der Patienten (bei verringertem Fettgewebsvolumen) als kausaler Faktor anzunehmen.

KOOS: Knee Osteoarthritis Outcome Score; KOOS-ADL: KOOS, Function in Daily Living (Funktion bei Alltagstätigkeiten)

Erhöhung des BMI über 10 Jahre und Effekt auf die Kniegelenksstruktur

Does an increase in body mass index over 10 years affect knee structure in a population-based cohort study of adult women?
Brennan SL, Cicuttini FM, Pasco JA, et al. Arthritis Res Ther 2010;12:R139

Hintergrund und Zielsetzung

Obwohl die Adipositas ein modifizierbarer Risikofaktor für Kniegelenksarthrose ist, wurde bisher der Effekt der Gewichtszunahme auf die Kniegelenksstrukturen bei jungen und gesunden Erwachsenen noch nicht untersucht. Ziel dieser Studie war es, die Beziehung zwischen Body-Mass-Index (BMI) und Änderung des BMI im Laufe einer 10-jährigen Phase und die Kniegelenksstruktur (Knorpeldefekte, Knorpelvolumen und Knochenmarkläsionen) bei einer Bevölkerungsstichprobe von jungen Frauen und Frauen im mittleren Erwachsenenalter zu bestimmen.

Studiendesign, Patienten und Methode

Hierzu wurden 142 gesunde, beschwerdefreie Frauen (Altersspanne 30 bis 49 Jahre) in der Region Barwon (Australien) herangezogen, die zwischen 2006 und 2008 eine MRT-Untersuchung hatten. Der BMI vor 10 Jahren (1994 bis 1997), der aktuelle BMI und die Änderung des BMI (gegenüber Ausgangswert) über diese Zeit wurden bestimmt, um die BMI-Entwicklung mit den strukturellen Veränderungen, wie Knorpeldefekten, Verringerung des Knorpelvolumens und Knochenmarkläsionen, in Beziehung zu setzen.

Ergebnisse

Nach Korrektur bezüglich Alter und Tibiaplateaufläche gingen die Knochenmarkläsionen mit jeder höheren Einheit des BMI vor 10 Jahren (OR 1,14, 95%-KI 1,03 bis 1,26, $p=0,009$), dem aktuellen BMI (OR 1,13, 95%-KI 1,04 bis 1,23, $p=0,005$) und jeder Erhöhung des BMI (Ausgangswert vs. aktueller Wert) um eine Einheit (OR 1,14; $p=0,01$) einher. Es fand sich ein Trend zu einer Beziehung zwischen BMI-Anstieg um 1 Einheit und Knorpeldefekten (OR 1,06, 95%-KI 1,00 bis 1,13, $p=0,05$) und die Annahme, dass ein Anstieg des BMI um 1 Einheit im Laufe von 10 Jahren mit einem verminderten Knorpelvolumen (-17,8 ml) verbunden ist.

Fazit

Diese Studie liefert eine Längsschnittevidenz zur Bedeutung der Vermeidung einer Gewichtszunahme bei Frauen in jüngeren und mittleren Erwachsenenjahren, da diese Zunahme mit einem gesteigerten Risiko für Knochenmarkläsionen und einem Trend zu vermehrten tibiofemorale Knorpeldefekten einhergeht. Diese Änderungen können nachweislich dem zunehmenden Knorpelabbau vorausgehen. Längsschnittstudien können zeigen, ob die Vermeidung einer Gewichtszunahme eine wichtige Rolle bei der Reduktion des Arthroserisikos spielen kann.

Biomechanische Auswirkung des gezielten Muskeltrainings bei Gonarthrose: eine Pilotstudie

The biomechanical effects of focused muscle training on medial knee loads in OA of the knee: a pilot, proof of concept study.
Thorp LE, Wimmer MA, Foucher KC, et al. J Musculoskelet Neuronal Interact 2010;10(2):166–73.

Hintergrund und Zielsetzung

Die hohen dynamischen Kräfte, die auf die Innenseite des Kniegelenks wirken, stehen in Zusammenhang mit der Schwere und Progression der tibiofemorale Arthrose des Kniegelenks. Die untere Extremität wirkt als integrative kinetische Einheit, so können Behandlungen, die auf benachbarte Segmente abzielen, die Last auf dem symptomatischen Kniegelenk reduzieren. Mit dieser Pilotstudie sollten die biomechanischen Effekte eines Trainingsplans für die untere Extremität, durch den insbesondere die Muskulatur der Hüftabduktion trainiert wurde, auf die dynamischen Kräfte im Kniegelenk von Arthrosepatienten untersucht werden.

Studiendesign, Patienten und Methode

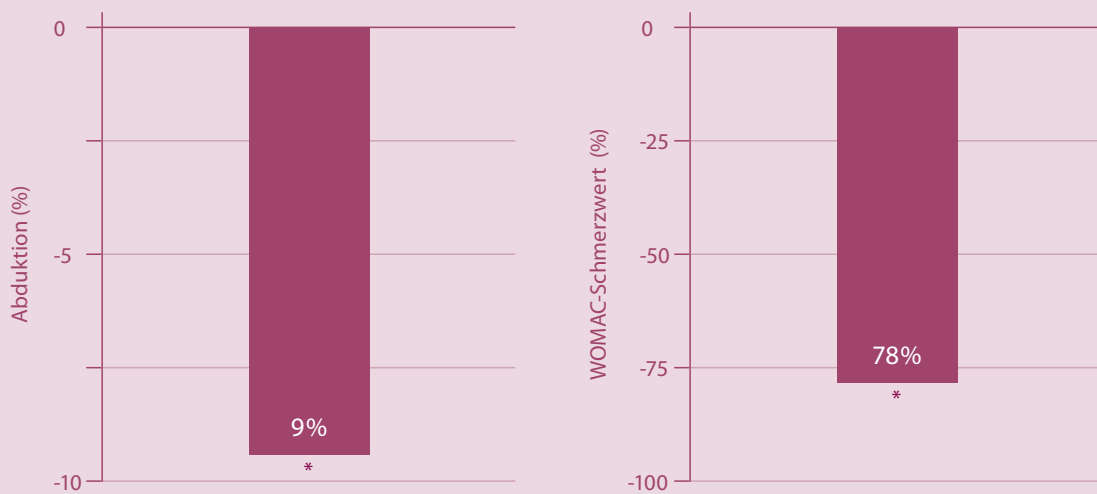
Sechs Patienten mit einer Arthrose im inneren Kniekompartiment nahmen an der Studie zum Beweis für das Konzept (Proof of concept) teil. Vier Wochen lang wurde ein Trainingsprogramm durchgeführt, in dem besonders die Hüftabduktoren in Kombination mit herkömmlichem Training der Oberschenkelstreck- und -beugemuskulatur trainiert wurden. Zu den Messparametern zählten Ganganalysen zur Messung der Adduktion im Kniegelenk, einem Surrogatmarker der Belastung auf das Innenknie, sowie der WOMAC-Index und Kraftuntersuchungen.

Ergebnisse

Alle Patienten zeigten nach der Trainingsintervention eine Verringerung der äußeren Kniegelenksadduktion mit einer durchschnittlichen Reduktion von 9% ($p < 0,05$). Es kam zu einer signifikanten 78%igen Reduktion des Knieschmerzwerts nach WOMAC ($p < 0,05$).

>>

Effekte des Muskeltrainings am Kniegelenk



* $p < 0,05$

Die Kräftigung der Knie- und Hüftgelenkmuskulatur bei Arthrose erhöht die Beweglichkeit und reduziert Schmerzen

Fazit

Diese Studienergebnisse aus einer kleinen Pilotstudie zeigen, dass das Kräftigungstraining, das vor allem die Hüftmuskulatur und nicht allein die Muskulatur des Kniegelenks aufbaut, eine wirksame biomechanische Behandlungsoption für die mediale Kniegelenksarthrose darstellen kann.

Progressives Widerstandstraining bei Frauen mit Kniegelenksarthrose: randomisierte, kontrollierte Studie

Progressive resistance exercise in women with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial.
Jorge RT, de Souza MC, Chiari A, et al. Clin Rehab 2014;July 3 doi: 10.1177/0269215514540920.

Hintergrund und Zielsetzung

Mit dieser Studie sollte die Wirkung eines progressiven Widerstandstrainings (PWT) bei Frauen mit Gonarthrose untersucht werden.

Studiendesign, Patienten und Methode

Dazu wurden Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren und Schmerzen von 3 bis 8 anhand einer visuellen Analogskala (10 cm) aufgenommen. Von den 144 Probandinnen erfüllten nach dem Screening 60 die Einschlusskriterien. Sie wurden randomisiert in die Gruppe mit Training (TG) und die Kontrollgruppe (KG) eingeteilt. Patientinnen der TG nahmen an einem 12-wöchigen PWT-Programm zweimal pro Woche teil, die Patientinnen der KG blieben auf einer Warteliste für physikalische Therapie. Das PWT-Programm bestand aus Kräftigungsübungen der Kniestrecker, Kniebeuger, Hüftabduktoren und Hüftadduktoren, wobei alle Übungen bei 50% und 70% des Maximalwerts bei 1 Wiederholung an Maschinen mit freien Gewichten durchgeführt wurden. Der Widerstand wurde alle 2 Wochen erneut bewertet. Die Beurteilung von Schmerz, Muskelkraft, Gehstrecke, Funktion und Lebensqualität erfolgten zu Beginn und nach 6 und 12 Wochen durch einen verblindeten Untersucher.

Ergebnisse

Insgesamt 60 Frauen wurden randomisiert auf die zwei Gruppen verteilt: TG n=29, KG n=31. Die Varianzanalyse zu wiederholten Messungen ergab signifikant bessere Ergebnisse in der TG gegenüber der KG, und zwar bezüglich Schmerz (Reduktion des VAS-Werts von $7,0 \pm 1,3$ auf $4,3 \pm 3,1$ in der TG vs. $7,0 \pm 1,2$ auf $6,6 \pm 1,5$ in der KG; $p < 0,001$), Funktion ($p < 0,001$), einigen Aspekten der Lebensqualität (körperliche Funktion $p = 0,002$; Begrenzung der körperlichen Rolle $p = 0,002$ und Schmerz $p = 0,044$) sowie der Muskelkraft (Extensoren $p < 0,001$, Flexoren $p = 0,002$ und Abduktoren $p < 0,001$).

Fazit

Das Programm für progressives Widerstandstraining erwies sich als effektiv zur Schmerzreduktion und zur Verbesserung der Funktion, einiger Aspekte der Lebensqualität und der Muskelkraft bei Frauen mit Kniegelenksarthrose.

Progressives Walking-Programm mit Glucosamin-Supplementierung bei Gon- und Koxarthrose

Efficacy of a progressive walking program and glucosamine sulphate supplementation on osteoarthritic symptoms of the hip and knee: a feasibility trial.

Ng NT, Heesch KC, Brown WJ, et al. Arthritis Res Ther 2010;12:R25.

Hintergrund und Zielsetzung

Die Behandlung der Arthrose umfasst den Einsatz nichtpharmakologischer und pharmakologischer therapeutischer Maßnahmen. Dazu gehören beispielsweise sowohl Walking zur Reduktion des Schmerzes und Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit als auch Glucosaminsulfat als eine Substanz, die Schmerz lindern und evtl. die Progression der Arthrose verlangsamen kann. In dieser Studie sollen die Effekte eines progressiven Walking-Programms zusammen mit Glucosaminsulfat auf die Symptome und die körperliche Aktivität bei Menschen mit leichter bis mäßiger Gon- und Koxarthrose untersucht werden.

Studiendesign, Patienten und Methode

Insgesamt 37 Teilnehmer mit geringer Aktivität (im Alter von 42 bis 73 Jahren) nahmen über 6 Wochen 1.500 mg Glucosaminsulfat (GlcN-S) pro Tag, danach begannen sie mit einem 12-wöchigen Walking-Programm, während die Einnahme von GlcN-S weitergeführt wurde. Sie wurden randomisiert einem Programm mit 3 bzw. 5 Tagen pro Woche zugeordnet und erhielten einen Schrittzähler, um die entsprechende Schrittzahl zu ermitteln. Bei beiden Gruppen wurde in den ersten 6 Wochen die Intensität des Walking allmählich auf 3.000 Schritte pro Tag und in den folgenden 6 Wochen auf 6.000 Schritte pro Tag gesteigert. Primäres Zielkriterium war die körperliche Aktivität, die Funktion (Selbsttest zur Schrittgeschwindigkeit) und der WOMAC-Index für Schmerz, Steifigkeit und körperliche Funktion. Die Beurteilungen wurden zu Beginn und nach 6, 12, 18 und 24 Wochen durchgeführt.

Ergebnisse

In den ersten 6 Wochen der Studie (alleinige Supplementierung von GlcN-S) verbesserten sich die Intensität der körperlichen Aktivität, die körperliche Funktion und der WOMAC-Gesamtwert signifikant ($p < 0,005$). Zwischen Start des Walking-Programms (nach 6 Wochen) und der letzten Beurteilung (Woche 24) fanden sich weitere Verbesserungen hinsichtlich der Parameter ($p < 0,05$), wobei die meisten Verbesserungen zwischen Woche 6 und 12 beobachtet wurden.

Fazit

Bei Patienten mit Hüft- oder Kniegelenksarthrose ist das Walking-Training mit mindestens 3.000 Schritten (ca. 30 Minuten) an mindestens 3 Tage pro Woche in Verbindung mit einer Glucosaminsulfat-Supplementierung eine Option zur deutlichen Linderung von Arthrosesymptomen.

Kontrollierte Beobachtungsstudie mit einer Kombination aus Knorpelbestandteilen und Mikronährstoffen

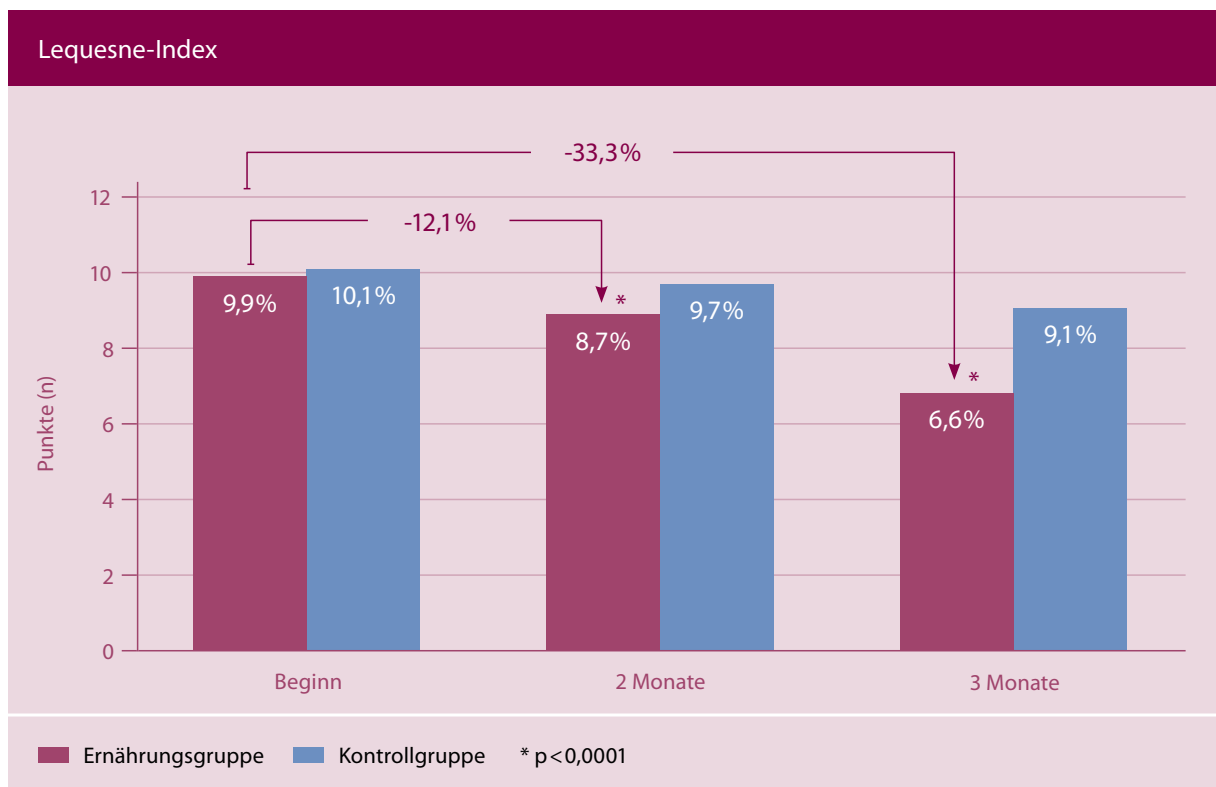
Kontrollierte Beobachtungsstudie mit einer Nährstoffkombination (Orthomol arthroplus®) bei Patienten mit Kniegelenksarthrose. Orthomol. 2012; interne Daten

Hintergrund und Zielsetzung

Nachdem zur besonderen Nährstoffkombination bereits in früheren Jahren umfangreiche Beobachtungsstudien bei Knie- und Hüftgelenksarthrose durchgeführt wurden, sollte auch in einer kontrollierten Beobachtungsstudie (oder Anwendungsbeobachtung) die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Nährstoffkombination^a bestätigt werden.

Studiendesign, Patienten und Methode

An der Studie nahmen 10 orthopädische Zentren (Praxen bzw. Krankenhausabteilungen) teil, an denen insgesamt 268 Gonarthrosepatienten behandelt wurden. In der Reihenfolge der Aufnahme in die Studie wurden die Patienten abwechselnd entweder der Ernährungsgruppe (EG, Therapie mit der Nährstoffkombination zusätzlich



>>

zur ärztlich verordneten Therapie) oder der Kontrollgruppe (KG, alleinige ärztlich verordnete Therapie) zugeordnet. Die Studie wurde von insgesamt 249 Patienten (92,9%) nach Studienplan beendet.

Hauptzielvariable der Beobachtungsstudie war der Punktwert nach dem Lequesne-Index.^b

Ergebnisse

Die Patienten in beiden Gruppen hatten eine zu Beginn ausgeprägte Symptomatik (Lequesne-Index 9,9 in der EG bzw. 10,2 in der KG). Am Ende der 3-monatigen Behandlung waren Schmerz und Beeinträchtigung der Funktion in der EG deutlich reduziert: Lequesne-Index 6,6 (Reduktion um 3,4 Punkte bzw. -33,3%), dagegen in der KG um 1 Punkt (-12,1%). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$) zugunsten der EG.

Klinisch relevant (mindestens 3 Punkte) fiel die Reduktion des Lequesne-Index bei 52% der Patienten in der EG, aber nur 15,3% der Patienten in der KG aus ($p < 0,001$).

Insgesamt brachen 12 Patienten die Studie vorzeitig ab, davon 7 Patienten in der EG und 5 Patienten in der KG. Dabei ergab sich im Hinblick auf die Verträglichkeit der Nährstoffkombination kein Unterschied zur Kontrollgruppe mit alleiniger ärztlich verordneter Therapie.

Fazit

Im Vergleich zur alleinigen ärztlich verordneten Therapie bei Kniegelenksarthrose erweist sich die zusätzliche diätetische Behandlung mit der Nährstoffkombination als signifikant wirksamer und gut verträglich.

a. Orthomol arthroplus®

b. Der Lequesne-Index (max. 24 Punkte für größtmögliche Beeinträchtigung durch die Arthrose) setzt sich aus 3 Subskalen zusammen: Schmerzen und Beschwerden 5 Fragen (max. 8 Punkte), Gehstrecke 2 Fragen (max. 8 Punkte) und Beeinträchtigung im Alltag 5 Fragen (max 8 Punkte).

Placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Knorpelbestandteilen und Mikronährstoffen bei Arthrose

Multizentrische randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Nährstoffkombination (Orthomol arthroplus®) bei Kniegelenksarthrose.

Orthomol, 2014; interne Daten (Publ. i. Vorb.).

Hintergrund und Zielsetzung

Nachdem in einer kontrollierten Beobachtungsstudie die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus Knorpelbestandteilen und Mikronährstoffen bei Gonarthrose dokumentiert werden konnte, sollten diese Ergebnisse in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie nachvollzogen werden.

Studiendesign, Patienten und Methode

In 15 orthopädischen Praxen bzw. Klinikabteilungen wurden zwischen Jan. 2013 und Dez. 2013 insgesamt 366 Patienten mit Gonarthrose in die Studie aufgenommen und randomisiert mit einer Nährstoffkombination^a aus Knorpelbestandteilen, wie Glucosamin- und Chondroitinsulfat, Kollagenhydrolysat und Hyaluronsäure, und Mikronährstoffen, wie Vitaminen und Mineralstoffen sowie Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl, oder einem passenden Placebo behandelt.

Die Behandlung dauerte 3 Monate lang. Jeweils zu Beginn und nach 1, 2 und 3 Monaten ermittelten die Studienärzte die Symptomausprägung anhand des Lequesne-Index, des WOMAC-Schmerzwerts sowie (am Ende der 3-monatigen Behandlung) des Gesamturteils der Ärzte (Skala „sehr gebessert“, „gebessert“, „unverändert“ und „verschlechtert“).

Primäre Zielgröße war die Bewertung der Veränderung des Lequesne-Punktwerts am Ende der 3-monatigen Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert in Verbindung mit dem abschließenden ärztlichen Globalurteil. Ein Patient wurde als Responder gewertet, wenn

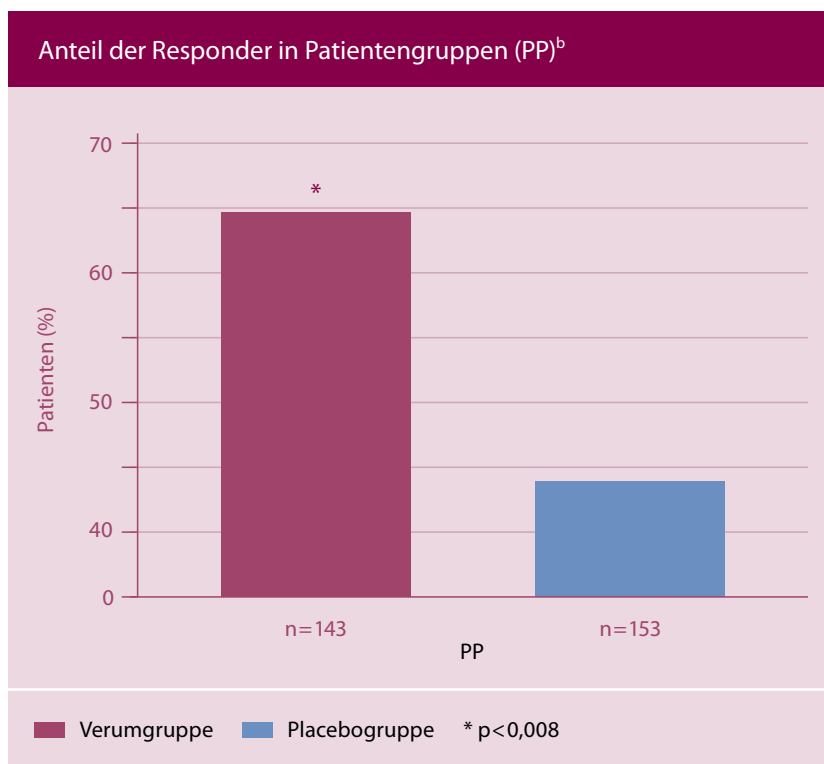
- eine Verbesserung auf Basis des Lequesne-Index um mindestens 3 Punkte
- und zugleich eine ärztliche Globalbewertung von 1 (gebessert) oder 2 (sehr gebessert) erreicht wurde.

Ergebnisse

296 Patienten (88,3%) beendeten die Studie regulär „per protocol“. Die Patienten waren im Durchschnitt 60 Jahre alt, ca. 60% von ihnen waren Frauen. Der Hauptanteil der Patienten (ca. 78%) war in der Altersgruppe > 50 bis 80 Jahre.

>>

Mit einer Erfolgsrate von 52,5% (95 von 181 Patienten) zeigte sich die Behandlung mit dem Verum einer Behandlung mit Placebo (Erfolgsrate 36,8% bei 68 von 185 Patienten) deutlich überlegen ($p=0,003$, Fishers exakter Test). Das Ergebnis der primären Analyse wurde auf Basis des Per-protocol-Kollektivs mit Erfolgsraten von 59,4% (Verum) und 43,8% (Placebo) und einem p-Wert von 0,008 bestätigt.



Fazit

Die Nährstoffkombination aus Knorpelbestandteilen und Mikronährstoffen, die 3 Monate lang Patienten mit Kniegelenksarthrose gegeben wurde, zeigte sich in der Wirksamkeit hinsichtlich der Response-Rate signifikant der Placebo-Behandlung überlegen. Bei einer vergleichbaren Rate an unerwünschten Ereignissen ergibt sich eine sinnvolle, unbedenkliche Option für die konservative Arthrosetherapie.

a. Orthomol arthroplus®
b. Per-protocol-Population

Glucosaminsulfat senkt Raten von Kniegelenkersatz-Operationen

Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials.

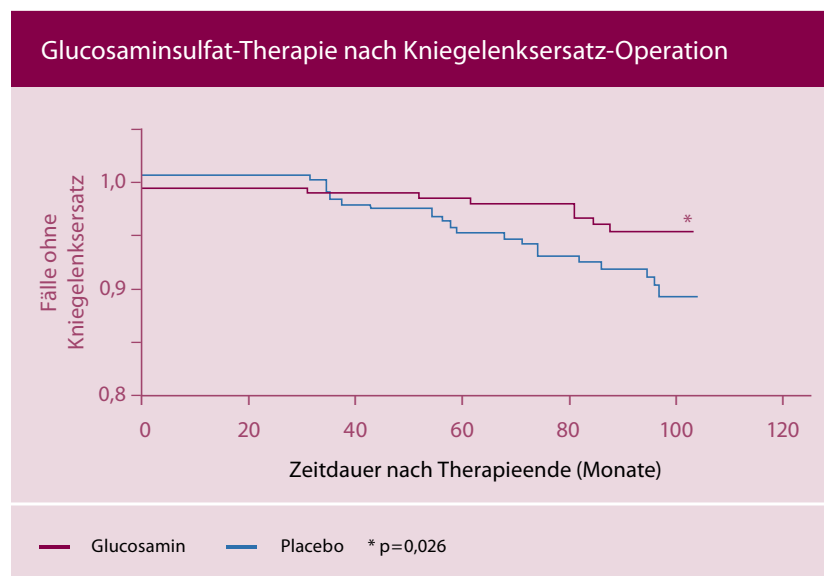
Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Osteoarthritis Cartilage 2008;16(2):254–60.

Hintergrund und Zielsetzung

Der Langzeiterfolg einer Therapie der Kniegelenkarthrose misst sich daran, inwiefern eine Verzögerung der Progression von Gelenkschäden erreicht wird. Klinisch spiegelt sich dies u. a. auch darin wider, ob bei Arthrosepatienten im Langzeitverlauf ein Ersatz des Kniegelenks notwendig wird oder nicht. Mehrere placebokontrollierte Studien haben bereits gezeigt, dass eine Therapie mit Glucosamin strukturellen Gelenkveränderungen bei Kniegelenksarthrose vorbeugt, Schmerzen lindert und die Gelenkfunktion verbessert. Nun wurden Langzeitdaten dieser Studien ausgewertet.

Studiendesign, Patienten und Methode

275 Patienten mit Gonarthrose, die im Rahmen von zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien mindestens 12 Monate lang Glucosaminsulfat oder Placebo erhalten hatten, wurden rund 5 Jahre nach Studienende erneut hinsichtlich ihrer Gelenkerkrankung befragt. 131 der Patienten hatten ursprünglich Placebo erhalten, 144 Glucosaminsulfat.



Notwendigkeit von Kniegelenkersatz-Operationen nach Glucosaminsulfat-Therapie signifikant reduziert.

Ergebnisse

Im beobachteten Zeitraum hatten 14,5% der Patienten (19 von 131) der Placebogruppe eine Totalarthroplastik des Kniegelenks erhalten, aber nur 6,3% (9 von 144) jener mit Glucosaminsulfat. Dies entsprach einer Risikoreduktion um 57%. Die Wahrscheinlichkeit eines Gelenkersatzes konnte dabei anhand der

>>

Verschmälerung des Gelenkspalts im Röntgenbild abgeschätzt werden: Patienten, deren radiologisch sichtbarer Gelenkspalt sich während der ursprünglichen Studienphase um >5 mm verschmälerte, erhielten mehr als 3-mal so oft eine Kniearthroplastik wie jene mit leichterem Schädigung.

Fazit

Patienten mit Kniegelenksarthrose benötigten 5 Jahre nach Beendigung einer Glucosaminsulfat-Therapie seltener einen Kniegelenkersatz als Patienten nach Placebothherapie.

Effekte von Glucosamin auf Biomarker des Knorpel- und Knochenstoffwechsels bei Fußballspielern

Evaluation of the effect of glucosamine administration on biomarkers of cartilage and bone metabolism in soccer players.
Yoshimura M, Sakamoto K, Tsuruta A, et al. Int J Molec Med 2009;24(4):487–94

Hintergrund und Zielsetzung

In der vorliegenden Studie sollte die Wirkung von Glucosamin, einem Bestandteil der Glykosaminoglykane mit chondroprotektiver Wirkung, auf den Gelenkknorpel bei Sportlern untersucht werden.

Studiendesign, Patienten und Methode

Die Sportmediziner betrachteten eine Gruppe von Fußballspielern, deren Gelenke außergewöhnlich starker Belastung ausgesetzt sind, und verglichen die Spiegel von Biomarkern für den Abbau von Typ-II-Kollagen (CTX-II) und der Synthese von Typ-II-Kollagen (CPII) bei den Fußballspielern im Vergleich zu Nichtsportlern sowie bei den Fußballspielern vor und nach einer Glucosaminbehandlung.

Ergebnisse

Die Spiegel von CTX-II ($p < 0,01$) und CPII ($p = 0,08$) waren bei den Fußballspielern im Vergleich zu den Kontrollpersonen deutlich erhöht, was auf den gesteigerten Knorpelstoffwechsel (Abbau und Synthese von Kollagen Typ II) hinweist. Bemerkenswert war, dass die Gabe von Glucosamin (1,5 g und 3 g pro Tag über 3 Monate) signifikant die CTX-II-Werte senkte ($p < 0,05$). Allerdings verschwand der Effekt nach Absetzen der Behandlung. Dagegen beeinflusste Glucosamin die gesteigerten Konzentrationen von CPII nicht. Weiterhin wurde der Knorpelschaden mittels des Quotienten zwischen Abbau und Synthese von Kollagen Typ II (CTX-II : CPII) ausgewertet. Dieser Quotient war bei den Fußballspielern signifikant größer als bei den Kontrollpersonen ($p < 0,05$), was darauf hinweist, dass der Abbau von Kollagen Typ II in Relation zur Synthese von Kollagen Typ II im Gegensatz zu Kontrollpersonen erhöht ist.

Unter der Glucosamingabe wurde der Quotient verringert, kehrte aber nach Absetzen der Behandlung zur Ausgangshöhe zurück.

Fazit

Insgesamt sprechen diese Ergebnisse dafür, dass Glucosamin offenbar eine chondroprotektive Wirkung bei Sportlern (Fußballspielern) durch Reduktion des Kollagen-Typ-II-Abbaus ausübt, aber mit gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Synthese von Kollagen Typ II. Dabei sind die Effekte vorübergehend und gehen nach Absetzen der Behandlung zurück.

Wirksamkeit von Glucosamin und Chondroitinsulfat bei schmerzhafter Kniegelenksarthrose: GAIT-Studie

Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis.
Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. N Engl J Med 2006;354(8):795–808.

Hintergrund und Zielsetzung

Glucosamin (GlcN) und Chondroitinsulfat (GS) werden allgemein mit Aussagen wie „reduzieren Gelenkschmerzen und unterstützen die gesunde Knorpel- und Gelenkfunktion“ beworben. Die GAIT-Studie wurde geplant, um Wirksamkeit und Sicherheit der SYSADOA Glucosamin und Chondroitinsulfat allein oder in Kombination zu dokumentieren.

Studiendesign, Patienten und Methode

In die Studie wurden Patienten im Alter von 40 Jahren oder mehr aufgenommen, die mindestens 6 Monate unter Knieschmerzen (WOMAC-Schmerzwert 125–400 mm, Gesamtskala 0–500 mm) litten und eine röntgenologische Diagnose einer Kniegelenksarthrose aufwiesen (nach Kellgren u. Lawrence Stadium 2 und 3). Sie wurden randomisiert folgenden Behandlungen pro Tag zugeordnet: Placebo (P), 3 x 500 mg Glucosamin-HCl (GlcN-HCl), 3 x 400 mg Chondroitinsulfat (CS), GlcN-HCl + CS in den angegebenen Dosierungen oder 200 mg Celecoxib (COX-2-Hemmer). Alle Patienten konnten bis zu 4.000 mg Paracetamol mit Ausnahme der 24 Stunden vor einer Studienvisite als Notfallmedikation nehmen. Die Daten wurden nach Studienzentrum und nach WOMAC-Schmerzintensität (125–300 mm bzw. 301–400 mm) differenziert. Zu Beginn und in Woche 4, 8, 16 und 24 wurden die Patienten untersucht. Primärer Ergebnisparameter war eine Verbesserung des WOMAC-Schmerzwerts um 20% oder mehr in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Die Analyse erfolgte auf Grundlage des Intention-to-treat-Ansatzes.

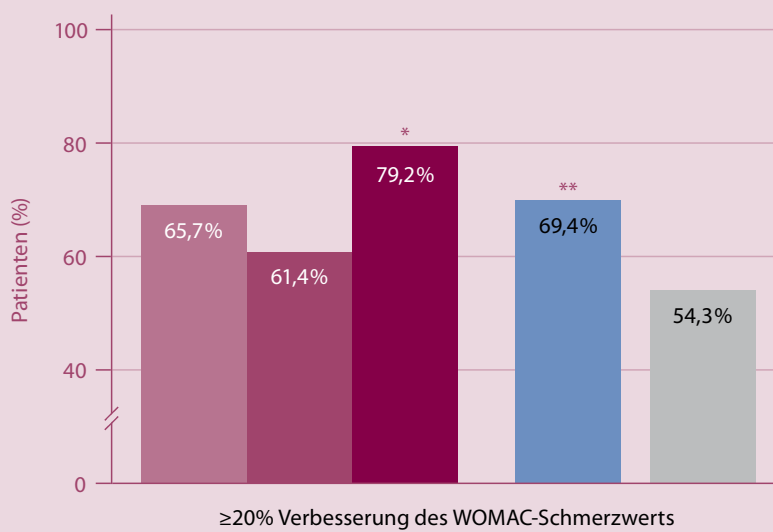
Ergebnisse

An 16 US-amerikanischen Rheumazentren wurden 3.238 Patienten im Screening erfasst, davon 1.583 randomisiert. Nach Abschluss der Studie lagen die Daten von 1.258 Patienten (80%) vor. Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 58,6 Jahren, einen BMI von 31,7 und eine Arthrosedauer von 10 Jahren. 64% waren Frauen, und die mittlere Summe des WOMAC-Schmerzwerts betrug 236 ± 73 mm. 59% hatten ein Stadium von 2 nach Kellgren u. Lawrence. Mit 78% war ein überwiegender Teil von ihnen der Gruppe mit niedrigem Schmerzwert (125–300 mm) zuzuordnen,

Beim primären Wirksamkeitsparameter lag die Ansprechrate aller Patienten unter Celecoxib (70,1%) höher als diejenige unter Placebo (60,1%; $p=0,008$). In der WOMAC-Schmerzkategorie 301–400 mm war die Ansprechrate unter GlcN + CS (79,2%) höher als unter Placebo (54,3%, $p=0,002$). Sekundäre Ergebnisse in der Kategorie 301–400 mm, z. B. 50% Ansprechen auf WOMAC-bei Schmerz, Steifigkeit und Funktion, Patientenurteil und Bedarf an Notfallmedikation wegen Schmerzen ergaben Änderungen, die mit dem primären Wirksamkeitsparameter übereinstimmten. Unerwünschte Ereignisse waren generell leicht ausgeprägt und zwischen den Gruppen gleichmäßig verteilt.

>>

Veränderung des WOMAC-Schmerzwerts unter Glucosamin und/oder Chondroitinsulfat



■ Glucosamin-Hydrochlorid (GlcN-HCl) ■ Chondroitinsulfat (CS)
■ Kombination GlcN-HCl + CS ■ Celecoxib
■ Placebo
* p=0,002 vs. Placebo ** p=0,06 vs. Placebo

Signifikant überlegene Wirksamkeit der Kombination Glucosamin-Hydrochlorid + Chondroitinsulfat gegenüber beiden Substanzen allein oder dem COX-2-Hemmer.

Fazit

Diese Studie ist charakterisiert durch überwiegend leichte Schmerzen nach der WOMAC-Subskala und einen großen Placeboeffekt. Jedoch zeigte sich die Kombination GlcN-HCl + CS in der Therapie des mäßigen bis schweren Kniegelenkschmerzes als überzeugend wirksam mit einer Signifikanz, die dem Ergebnis beim COX-2-Hemmer überlegen war.

GAIT: The Glucosamine / chondroitin Arthritis Intervention Trial
SYSADOA: symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis; WOMAC: Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index

Chondroitinsulfat bei Arthrose der Hand-/Fingergelenke: placebokontrollierte Doppelblindstudie

Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center.

Gabay C, Medinger-Sadowski, Gascon D, et al. Arthritis Rheum 2011;63(11):3383–91.

Hintergrund und Zielsetzung

Um die symptomatischen Effekte eines Chondroitin-4- und Chondroitin-6-Sulfats (CS) bei Patienten mit Arthrose der Hand-/Fingergelenke zu untersuchen, führten die Wissenschaftler des Universitätsklinikums Genf eine klinische Studie durch.

Studiendesign, Patienten und Methode

Diese von den Untersuchern initiierte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an einem Zentrum umfasste 162 Patienten mit Symptomen sowie dem röntgenologischen Nachweis der Arthrose der Hand- und Fingergelenke (nach Kriterien des American College of Rheumatology). Zu den Einschlusskriterien zählten ein Punktwert hinsichtlich der Spontanschmerzen im Bereich der Hand- und Fingergelenke von mindestens 40 auf einer 100 mm langen visuellen Analogskala (VAS) und die Funktionseinschränkung von mindestens 6 (Skala 0–30) anhand des Funktionsindex für die Hand bei Arthrose (FIHOA) an der Hand mit den größten Beschwerden.

Die Patienten erhielten entweder 800 mg CS (n=80) oder Placebo (n=82) einmal täglich für 6 Monate. Während der Zeit wurden sie im ITT-Ansatz analysiert. Die zwei primären Ergebnisvariablen waren die Änderung der Beurteilung anhand der Spontanschmerzen und der Handfunktion (FIHOA-Wert) zwischen Beginn und Ende der Studie nach 6 Monaten. Sekundäre Variable waren die Verbesserung der Griffstärke, Dauer der Morgensteifigkeit, Verbrauch an Paracetamol und das Gesamturteil des Arztes zur Wirksamkeit der Therapie.

Ergebnisse

Es fand sich ein signifikant stärkerer Abfall im Spontanschmerz an den Hand-/Fingergelenken in der CS-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe (VAS-Differenz -8,7 mm, p=0,016). Die Funktion der Hand verbesserte sich in der CS-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant stärker (Differenz im FIHOA-Wert 2,14, p=0,008). Es ergab sich ein weiterer signifikanter Unterschied zugunsten von CS bei der Dauer der Morgensteifigkeit; die übrigen untersuchten Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Fazit

Diese Studienergebnisse zeigen, dass sich durch Chondroitinsulfat-Behandlung der Schmerz und die Funktion bei symptomatischer Arthrose der Hand-/Fingergelenke bessern können und dabei die Behandlung ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Chondroitinsulfat verringert Gelenkspaltverschmälerung: Metaanalyse zur klinischen Wirkung

The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate.

Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. Curr Med Res Opin 2008;24(11):3029–35.

Hintergrund und Zielsetzung

Chondroitinsulfat – ein sulfatiertes Glykosaminoglykan – ist ein natürlicher Bestandteil des Gelenkknorpels, und verschiedene Studien weisen darauf hin, dass eine orale Ergänzung mit Chondroitinsulfat die Schmerzen bei Kniegelenksarthrose lindern und die Funktion verbessern kann. Inwiefern Chondroitinsulfat über diese symptomatische Wirkung hinaus auch mit strukturellen Verbesserungen der Gelenkschädigung, z. B. im Hinblick auf die Rate der Gelenkspaltverschmälerung, einhergeht, war Gegenstand einer Metaanalyse.

Studiendesign, Patienten und Methode

Die Untersucher werteten 4 randomisierte Doppelblindstudien aus, in denen insgesamt mehr als 1.000 Patienten mit Kniegelenksarthrose für ein Jahr oder länger täglich 800 mg Chondroitinsulfat oder Placebo erhalten hatten. In allen Studien wurde die Breite des Kniegelenkspalts vor und nach der Therapie anhand von Röntgenaufnahmen bestimmt.

Ergebnisse

Die Auswertung der gepoolten Daten zeigte, dass die Verschmälerung des Gelenkspalts bei Personen mit Chondroitinsulfatergänzung leicht, aber statistisch signifikant geringer ausfiel als bei Patienten der Placebogruppen. Im Mittel wurde die Rate der Gelenkspaltverschmälerung mit Chondroitinsulfat um 0,07 mm pro Jahr verringert.

Fazit

Eine orale Ergänzung von Chondroitinsulfat scheint die Rate der Gelenkspaltverschmälerung bei Patienten mit Kniegelenksarthrose geringfügig, aber signifikant zu senken. Neben den aus Studien bekannten symptomatischen Effekten kann Chondroitinsulfat daher auch die strukturellen Veränderungen bei der Arthrose positiv beeinflussen.

Langzeiteffekte von Chondroitinsulfat bei Gonarthrose: 2-jährige placebokontrollierte klinische Studie

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.

Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Arthritis Rheum 2009;80(2):524–33.

Hintergrund und Zielsetzung

Die Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung und oft Ursache einer körperlichen Einschränkung in Alltag und Beruf. Ziel der Therapie ist zum einen die symptomatische Behandlung, z. B. von Schmerzen, zum anderen, den Arthroseprozess zu verzögern. Die „Study on Osteoarthritis Progression Prevention“ (STOPP) widmete sich der Frage, ob eine Behandlung mit Chondroitin-4- und -6-Sulfat Symptome bei Gonarthrose lindert, die Zerstörung der Gelenkstruktur verlangsamt und somit den Kriterien einer krankheitsmodifizierenden Therapie entspricht.

Studiendesign, Patienten und Methode

Die internationale Studie umfasste 622 Patienten mit symptomatischer Arthrose eines oder beider Kniegelenke im Alter von 45–80 Jahren, die randomisiert 2 Jahre lang täglich 800 mg Chondroitinsulfat oder Placebo einnahmen. Zu Studienbeginn sowie nach 12, 18 und 24 Monaten wurden Röntgenaufnahmen des entsprechenden Kniegelenks angefertigt und die minimale Gelenkspaltbreite des medialen Kompartments des Tibiofemoralgelenks verglichen. Auch der klinische Befund und die Schmerzsymptomatik wurden in regelmäßigen Abständen überprüft.

Ergebnisse

Laut Intent-to-treat-Analyse hatte sich die minimale Gelenkspaltbreite in der Placebo-Gruppe nach 2 Jahren um rund 0,31 mm verschmälert, verglichen mit nur 0,07 mm bei Patienten mit Chondroitinsulfat-Therapie. Zudem war der Anteil der Patienten mit radiologischer Progression (d. h. einer Verengung des minimalen Gelenkspalts um $\geq 0,25$ mm) in der Chondroitinsulfat-Gruppe signifikant geringer als unter Placebo (28% vs. 41%; $p < 0,0005$), das relative Risiko einer solchen Progression wurde durch die Chondroitinsulfat-Therapie um 33% vermindert. In beiden Gruppen nahm die Schmerzsymptomatik während der ersten Studienmonate signifikant ab, wobei jedoch durch Chondroitinsulfat signifikant rascher eine relevante Schmerzlinderung erreicht wurde. Die Per-protocol-Analyse, in die nur Patienten mit vollständig abgeschlossener Studienphase einfließen, bestätigte die günstigen Effekte von Chondroitinsulfat.

Fazit

Die Langzeiteinnahme von Chondroitinsulfat führt bei der Kniegelenksarthrose nicht nur zu einer signifikanten Schmerzlinderung, sondern verlangsamt offenbar auch die Gelenkspaltverschmälerung, d. h. die Progression der Arthrose. Chondroitinsulfat konnte daher möglicherweise als krankheitsmodifizierendes Antiarthrotikum (DMOAD) eingesetzt werden.

Synergistische Effekte von Glucosamin und Chondroitinsulfat in der Pharmakoproteomik

A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine.

Calamia V, Mateos J, Fernández-Puente P, et al. Sci Rep 2014;4:5069.

Hintergrund und Zielsetzung

Bei der Arthrose spielen die Chondrozyten eine wesentliche Rolle bei der Vermittlung der Knorpelzerstörung und des Abbaus der extrazellulären Matrix (ECM) – Hauptmerkmale der Erkrankung. Mit der quantitativen Proteomik^a bzw. Pharmakoproteomik lassen sich interessante molekulare Effekte von Wirkstoffen demonstrieren, die bei der konservativen Arthrosebehandlung angewendet werden, z. B. Glucosamin (GlcN) und Chondroitinsulfat (CS). Früher hatten Calamia et al. (Universitäten Santiago de Compostela und Madrid) bereits die synergistischen Effekte beider Substanzen an Zellen beschrieben. Dabei wiesen sie nach, dass beide Substanzen synergistisch das Proteom der Knorpelzelle verändern und einen starken Effekt im Hinblick auf den oxidativen Stress und die Modulation der Energiegewinnung ausüben. Jetzt sollten die Auswirkungen von GlcN + CS auf erkrankte Knorpelzellen von Arthrosepatienten analysiert werden.

Studiendesign und Methode

In dieser Studie kam die iTRAQ^b-Methode zur Anwendung, um die Effekte von GlcN und CS, allein oder in Kombination, bezüglich einer Modifikation des Stoffwechsels der Knorpel-ECM zu untersuchen. Diese erfolgt durch Analyse des „Sekretoms“^c der arthrotisch veränderten Chondrozyten, also der Proteine, die in die ECM abgegeben werden.

Ergebnisse

Die behandelten Knorpelzellen setzten 186 unterschiedliche Proteine frei, wobei 36 davon den statistisch signifikanten Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Knorpelproben ausmachten ($p < 0,05$). CS allein veränderte die Bildung von 28 der von den Knorpelzellen sezernierten wesentlichen 36 Proteine, während GlcN nur 12 dieser Proteine modulierte. Dagegen manifestierte sich der synergistische Effekt der Kombination GlcN + CS darin, dass von den 36 Proteinen unter dem Einfluss der Kombination 32 Proteine erhöht und 4 abgesenkt wurden. In den Blickpunkt des Interesses rückte dabei ein Protein, das durch die Kombination GlcN + CS heraufreguliert wurde: Thrombospondin-1 (THBS1). Thrombospondin ist ein Matrix-Glykoprotein, das Zell-zu-Zell- und Zell-zu-Matrix-Wechselwirkungen auslöst. Die arthrotisch veränderten Knorpelzellen produzieren sehr wenig THBS1, aber nach der Behandlung mit der Kombination GlcN+CS fanden sich deutlich höhere Mengen dieses Proteins.

Fazit

Damit wurde von der Arbeitsgruppe der synergistische chondroprotektive Effekt von GlcN+CS extrazellulär, in der ECM, nachgewiesen. Möglicherweise kann THBS1 als Biomarker in nicht allzu ferner Zukunft bei Arthrosepatienten bestimmt werden und die evtl. Erhöhung der Substanz nach einer Therapie deren Wirkung bestätigen.

a. Proteomik: Erforschung der Gesamtheit aller in einer Zelle oder einem komplexen Organismus vorliegenden Proteine (des Proteoms)

b. iTRAQ: Isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation; dient dazu, verschiedene Proteine und Peptide per Massenspektrometrie gemeinsam zu quantifizieren.

c. Sekretom: Gesamtheit der Proteine, die unter definierten Bedingungen von einer Zelle freigesetzt werden

Strukturelle Veränderungen durch Glucosamin und Chondroitinsulfat: erste Analysen in der Studie „Osteoarthritis Initiative Progression“

First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort.

Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. Ann Rheum Dis 2013;Dec 13 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.

Hintergrund und Zielsetzung

Die Effekte einer Behandlung mit einer Kombination von Glucosamin (GlcN) und Chondroitinsulfat (CS) auf die Progression der Kniegelenksarthrose werden noch kontrovers diskutiert. Daher sollten in einer klinischen Studie bei Kniegelenksarthrose die Daten von Teilnehmern der sog. Progressionskohorte der OAI, der Osteoarthritis Initiative, herangezogen werden, um insbesondere die Kombination GlcN/CS im Hinblick auf strukturelle Veränderungen am Kniegelenk zu untersuchen.

Studiendesign, Patienten und Methode

In diese Studie wurden die Daten von 600 Patienten mit Kniegelenksarthrose herangezogen, die nach selbst angegebener 24-monatiger herkömmlicher pharmakologischer Therapie bzw. Therapie mit GlcN/CS eingeteilt wurden. Die Hauptzielvariablen waren strukturelle Veränderungen am Kniegelenk, einschließlich der Verschmälerung der Gelenkspaltbreite (GSB) und der Veränderung des Knorpelvolumens, wie sie sich in der quantitativen Magnetresonanztomographie (MRT) darstellten.

Ergebnisse

Die Studienteilnehmer gaben an, entweder eine Arthrosetherapie mit Analgetika/NSAR (n=300) oder keine solche Therapie zu erhalten (n=300). Diejenigen, die Analgetika/NSAR nahmen, hatten höhere Werte im WOMAC-Index ($p < 0,001$) und eine geringere GSB ($p = 0,01$), worin sich die schwere Erkrankung zu Beginn abzeichnete.

In der Gruppe ohne Analgetika/NSAR hatten die Patienten, die außerdem GlcN/CS nahmen, einen signifikant geringeren Abbau des Gelenkknorpels nach 24 Monaten im medialen zentralen Plateau ($p = 0,007$). Eine weitere Unterteilung der Gruppen ergab, dass der Effekt von GlcN/CS bei den Patienten zu beobachten war, die einen höheren Schweregrad der Erkrankung ($GSB \leq \text{Median}$) aufwiesen.

In der Gruppe der Patienten, die Analgetika/NSAR nahmen, war bei denjenigen unter gleichzeitiger GlcN/CS-Behandlung der Knorpelabbau im globalen Plateau nach 12 Monaten ($p = 0,05$) und im zentralen Plateau nach 24 Monaten ($p = 0,05$) signifikant geringer. Diese Effekte traten bei den Patienten auf, die einen geringeren Schweregrad der Arthrose ($GSB > \text{Median}$) aufwiesen.

Fazit

Bei Gonarthrosepatienten, die Analgetika/NSAR zur Behandlung ihrer Arthrose nehmen, ergibt sich durch zusätzliche Einnahme von GlcN/CS nach 24 Monaten im quantitativen MRT ein verminderter Abbau des Knorpelvolumens. Dies spricht für einen krankheitsmodifizierenden (disease-modifying) Effekt von GlcN/CS, der in Röntgenaufnahmen nicht zu erkennen ist.

WOMAC: Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index

Glucosamin und Chondroitinsulfat allein oder kombiniert bei Gonarthrose: placebokontrollierte Doppelblindstudie

Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens.

Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Ann Rheum Dis 2014;Jan 6 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.

Hintergrund und Zielsetzung

In der randomisierten Doppelblindstudie sollten die Effekte einer Supplementierung von Glucosamin (GlcN) und Chondroitinsulfat (CS) im Hinblick auf die Verschmälerung der Gelenkspaltbreite (GSB) und die Schmerzen bei Patienten mit symptomatischer Kniegelenksarthrose untersucht werden.

Studiendesign, Patienten und Methode

In der vorliegenden randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 2-jähriger Nachbeobachtung wurden 605 Gonarthrose-Patienten im Alter von 45–75 Jahren aufgenommen. Diese gaben chronische Knieschmerzen an, wobei eine Verschmälerung des medialen tibiofemoralen Kompartments vorlag, aber mit Erhalt von >2 mm der medialen GSB. Sie erhielten randomisiert täglich entweder Glucosaminsulfat (GlcN-S 1.500 mg, n=152), Chondroitinsulfat (CS 800 mg, n=151), beide gemeinsam (n=151) bzw. passende Placebo-Kapseln (n=151). Die GSB in Millimeter wurde im Verlauf von 2 Jahren mittels digitalisierter Röntgenaufnahmen des Kniegelenks ermittelt. Die maximalen Knieschmerzen (Skala 0–10) wurden in einem von den Patienten geführten Tagebuch (jeweils über 7 Tage in jedem 2. Monat) für die Dauer von einem Jahr aufgezeichnet.

Ergebnisse

Nach Korrektur bezüglich Faktoren, die mit der strukturellen Arthroseprogression zusammenhängen (Geschlecht, BMI, struktureller Schweregrad der Arthrose zu Beginn und Heberden-Knoten), führte die Kombinationstherapie mit GlcN-S + CS gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten ($p=0,046$) Reduktion der GSB-Verschmälerung nach 2 Jahren: Die mittlere Differenz betrug 0,10 mm (95%-KI 0,002 mm bis 0,20 mm). Bei den jeweils einzeln genommenen Substanzen, GlcN-S oder CS, fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Bei allen vier Gruppen ergab sich eine Reduktion der Knieschmerzen nach 1 Jahr, doch waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Fazit

Wenn Patienten mit symptomatischer Kniegelenksarthrose, die außerdem strukturelle Veränderungen am Kniegelenk aufweisen, mit einer Kombination aus Glucosaminsulfat und Chondroitinsulfat behandelt werden, ergibt sich in digitalisierten Kniegelenksaufnahmen nach 2 Jahren eine signifikant geringere Verschmälerung des Gelenkspalts im Vergleich zur Behandlung mit den Einzelsubstanzen bzw. mit Placebo.

Wirkung eines hyaluronsäurereichen Extrakts auf Schmerzen und Lebensqualität bei Kniegelenksarthrose: placebokontrollierte Doppelblind-Pilotstudie

Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint®) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial.

Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, et al. Nutr J 2008;7:3.

Hintergrund und Zielsetzung

Hyaluronsäure (HA) ist ein Glykosaminoglykan mit einer langen Kette von Disacchariden (typischerweise 250–5.000 Einheiten), die jeweils aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-Glucosamin bestehen. Die intraartikuläre HA-Injektion stellt heute eine wesentliche Ergänzung des Therapiespektrums bei Gonarthrose dar. Dagegen sind Studiendaten zur oralen Zufuhr dieses Makromoleküls noch spärlich. Daher sollte in der vorliegenden Studie die Wirkung eines HA-reichen Extrakts auf Schmerz und Lebensqualität von Gonarthrosepatienten gegen Placebo untersucht werden.

Studiendesign, Patienten und Methode

In die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie wurden 20 Patienten (9 Männer, 11 Frauen, Durchschnittsalter 56,3 Jahre) mit diagnostizierter Kniegelenksarthrose (röntgenologisches Stadium 2 oder mehr nach Kellgren u. Lawrence) aufgenommen. Sie erhielten über 2 Monaten randomisiert entweder 80 mg eines HA-Extrakts oder Placebo. Vor der Therapie sowie nach 1 und 2 Monaten wurde die Lebensqualität anhand des Fragebogens Short Form 36 (SF-36v2)^a und Schmerzen, Gelenksteifigkeit und Funktionseinschränkungen anhand des WOMAC^b-Index bestimmt.

Ergebnisse

Beim vor der Behandlung erhobenen WOMAC-Schmerzwert ergaben sich für die HA-Patienten 6,6, in der Placebo-Gruppe 6,4; die Veränderungen im Laufe von 2 Monaten, die in den Gruppen signifikant ausfielen – ausgeprägter in der HA-Gruppe –, zeigten beim Vergleich zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz. Nach 4 Wochen ergaben sich in beiden Gruppen signifikante Änderungen gegenüber dem Ausgangswert bezüglich verschiedener körperlicher und sozialer Funktionen in den SF-36-Skalen. Nach 8 Wochen fielen die Veränderungen der Werte für körperliche Funktionen sowie Schmerz in der HA-Gruppe signifikant aus.

Die Veränderungen beim „körperlichen Schmerz“ und der „Sozialfunktion“ war größer bei Patienten, die Hyaluronsäure erhalten hatten: Die durch die körperlichen Schmerzen beeinträchtigte Lebensqualität hatte sich in der HA-Gruppe von 33,7 um 11,2 auf 44,9 Punkte erhöht, was einer signifikanten Erhöhung um 33% ($p < 0,013$) entsprach. In der Placebo-Gruppe war bei diesem Parameter keine signifikante Veränderung festzustellen (Erhöhung um 2,2, $p = 0,199$).

Fazit

Durch die Gabe von 80 mg eines natürlichen, hyaluronsäurereichen Extrakts (mit 50 mg Hyaluronsäure) lässt sich durch Verbesserung der körperlichen Funktion und der Reduktion von Schmerzen die Lebensqualität von Gonarthrosepatienten verbessern. Dabei wurde bei fehlenden unerwünschten Ereignissen auch die Sicherheit und Verträglichkeit dieser oralen HA-Gabe bestätigt.

a. SF-36v2: Fragebogen Short Form 36 zur Lebensqualität, Version 2.0

b. WOMAC: Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index

Effekte von Hyaluronsäure auf Mitochondrienfunktion und mitochondrienabhängige Apoptose nach oxidativem Stress in Knorpelzellen

Effects of hyaluronic acid on mitochondrial function and mitochondria-driven apoptosis following oxidative stress in human chondrocytes. Grishko V, Xu M, Ho R, et al. J Biol Chem 2009;284(14):9132–9.

Hintergrund und Zielsetzung

Der chondroprotektive Mechanismus der Hyaluronsäure in der Arthrosetherapie ist noch nicht vollständig geklärt. Humane Gelenkknorpelzellen produzieren reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS und RNS), also freie Radikale, die die Zellfunktion beeinträchtigen und den Zelltod herbeiführen können. Es liegen Forschungsergebnisse dazu vor, dass die mitochondriale Funktionsstörung und die Schädigung der mitochondrialen DNA (mtDNA), die mit der übermäßigen Bildung von Sauerstoffradikalen einhergehen, eine ursächliche Rolle dabei spielen. Die Wirkung der Hyaluronsäure auf Chondrozyten unter oxidativem Stress, die über die Erhaltung der Mitochondrienfunktion und die Verbesserung der von Mitochondrien abhängigen Apoptose^a erfolgt, sollte in dieser In-vitro-Studie untersucht werden.

Studiendesign und Methode

Als Ausgangsmaterial wurden Knorpelproben nach einer totalen Kniegelenksarthroplastik bei Arthrose gewonnen. Die Behandlung der Knorpelzellen erfolgte in einer Weise, dass die Vitalität der Zellen (im Vergleich zu normalen Knorpelzellen) erhalten blieb. Ein Teil der Zellkulturen wurde vor den Experimenten 24 Stunden lang mit Natriumhyaluronat (Molekülgröße 500.000 bis 730.000) sowie mit einem CD44H^b-Antikörper inkubiert. Für die kombinierten Effekte von HA und Antikörper wurden die Zellen zunächst 6 Stunden dem Antikörper und dann 24 Stunden HA ausgesetzt, bevor die Bedingungen des oxidativen Stresses erzeugt wurden. Anschließend wurden die Zellen entnommen und hinsichtlich mtDNA-Reparatur und -Schädigung, ATP-Synthese und Induktion der Apoptose untersucht.

Ergebnisse

Die Vorbehandlung der Knorpelzellen mit Hyaluronsäure führte zu einer Reduktion der mtDNA-Schädigung, zur verstärkten Reparaturkapazität der mtDNA und einer erhöhten Zellvitalität. Die ATP-Spiegel wurden aufrechterhalten und die Apoptose verringert. Durch den CD44H-Antikörper wurden die chondroprotektiven HA-Wirkungen im Hinblick auf mtDNA-Schädigung, Vitalitätsverlust und Apoptose-Auslösung an den humanen Knorpelzellen aufgehoben.

Fazit

Die aktuellen Befunde belegen die Komplexität und Vielfalt der HA-Wirkungen auf die Zellfunktionen. Es fanden sich positive Effekte sowohl hinsichtlich der direkten antioxidativen Aktivität der HA gegen ROS/RNS als auch ihrer regulatorischen Effekte, die über Bindung an CD44 vermittelt werden. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass das verbesserte Überleben von Knorpelzellen und die verbesserte Mitochondrienfunktion bei vorliegendem oxidativem Stress therapeutisch relevante Wirkmechanismen der Hyaluronsäure bei Arthrose sein können.

a. Apoptose: ein „programmierter“ Zelltod; der Prozess kann in Zellen von außen angeregt oder durch Vorgänge im Zellinneren ausgelöst werden.

b. CD44: wichtiges Oberflächenantigen auf Zellen, der CD44-Rezeptor spielt eine wesentliche Rolle für die normale Funktion und das Überleben zahlreicher Zellarten, er kann die Resistenz gegen Apoptose steigern, offenbar über einen mitochondriengesteuerten Weg, und stressinduzierte Apoptosesignale blockieren; eine Isoform des Rezeptor, CD44H, spricht auf Hyaluronsäure an.

Hyaluronsäurehaltiger Extrakt wirkt bei Gonarthrose

Evaluation of the effects of a supplementary diet containing chicken comb extract on symptoms and cartilage metabolism in patients with knee osteoarthritis.

Nagaoka I, Nabeshima K, Murakami S, et al. Exp Ther Med 2010;1(5):817–27.

Hintergrund und Zielsetzung

Mit der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, ob ein hyaluronsäurereicher Extrakt (HAE)^a bei Kniegelenksarthrose Effekte auf Schmerzen und sonstige Symptome haben kann. Außerdem wurden Auswirkungen auf den Stoffwechsel des Gelenkkollagens (Kollagen Typ II, K-II) untersucht.

Studiendesign, Patienten und Methode

In die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie wurden 43 Gonarthrosepatienten (überwiegend Stadium 1 bis 2 nach Kellgren u. Lawrence) aufgenommen. Davon führten 22 Patienten ein begleitendes Training durch (T), 21 Patienten absolvierten kein Training (nT). Die Patienten erhielten über 16 Wochen randomisiert entweder die aktive Behandlung (aktive Gruppe; AG) in einer Dosis von 1.800 mg pro Tag (entsprechend 630 mg HAE mit ca. 60 mg HA) oder Placebo (PG). Die Effekte auf die Arthrosesympptome wurden vor und nach der Intervention auf Basis der Response-Kriterien der japanischen orthopädischen Gesellschaft (JOA) sowie anhand von visuellen Analogskalen (VAS) bewertet. Zur Ermittlung des K-II-Stoffwechsels wurden im Urin bzw. Serum die beiden Biomarker des Kollagen-II-Abbaus, CTX-II und C2C, sowie der Synthesemarker CPII gemessen.

Ergebnisse

Im Vergleich zum Studienbeginn waren die Werte in den Subskalen gemäß JOA-Kriterien, d. h. „Schmerzen/Gehen“ und „Schmerzen/Treppen hinauf- und herabsteigen“ sowie „Zusammengefasste Symptome“ stärker in der AG als in der PG verbessert. Außerdem ergab die Subgruppenanalyse der T- und nT-Patienten signifikante Verbesserungen, diese aber nur bei den T-Patienten der aktiven Gruppe, die Hyaluronsäure erhalten hatte. Die Analysen der K-II-Marker ergaben, dass die Serum-C2C- und CPII-Werte, nicht aber die CTX-II-Konzentration im Urin, in der aktiven Gruppe beträchtlich angestiegen waren, und zwar wurden sowohl der Quotient Harn-CTX-II : Serum-CPII und Serum-C2C : Serum-CP in der AG reduziert. Dies ist ein Anzeichen dafür, dass die Kollagen-II-Synthese im Vergleich zum Kollagen-II-Abbau in der AG gesteigert wurde.

Unter der 16-wöchigen Gabe eines hyaluronsäurereichen Extrakts wurden keine relevanten unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Fazit

Die Therapie mit einem HA-reichen Extrakt ist offenbar wirksam und lindert die Symptome bei Kniegelenksarthrose. Außerdem besitzt diese Supplementierung das Potenzial, die Balance zwischen Kollagen-II-Abbau und -Synthese bei Arthrose zu verbessern.

a. Zusammensetzung des HAE: je 300-mg-Tablette 105 mg HAE (mit 10 mg HA), 5 mg Vitamin B₁, 5 mg Vitamin B₆, 0,1 mg Vitamin B₁₂, 2,5 mg Vitamin E, 2 mg Eisen u. a. (Tagesdosis 6 Tabletten pro Tag)

Kollagenhydrolysat als Supplement bei Sportlern mit belastungsabhängigen Gelenkschmerzen

24-week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain.
Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24(5):1485–96.

Hintergrund und Zielsetzung

Kollagenhydrolysat, d. h. durch Hydrolyse^a in Peptide aufgespaltenes Kollagen, hat nachgewiesenermaßen einen anabolen Effekt auf Knorpelgewebe. Bei Patienten mit Arthrose ist die Gabe offenbar mit günstigen Effekten auf die Arthrosebeschwerden verbunden. In der vorliegenden klinischen Studie von der Penn State University sollte untersucht werden, welchen Effekt Kollagenhydrolysat auf belastungsabhängige Gelenkschmerzen von Sportlern hat, bei denen noch keine manifeste Gelenkerkrankung vorliegt.

Studiendesign, Patienten und Methode

In der über 24 Wochen laufenden randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden Parameter wie Gelenkschmerz, Beweglichkeit und Entzündung anhand von visuellen Analogskalen bewertet. Zwischen Sept. 2005 und Juni 2006 wurden 147 Probanden, die aktiv in Wettbewerben von Schulmannschaften oder Sportvereinen trainierten, rekrutiert. Die Probanden (72 Männer und 75 Frauen) wurden randomisiert zwei Gruppen zugeordnet: Gruppe 1 (Verum, n=73) erhielt 10 g Kollagenhydrolysat in 25 ml Lösung und Gruppe 2 (Placebo, n=74) ein passendes Placebo. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung der Werte anhand der visuellen Analogskala im Verlauf von 24 Wochen.

Ergebnisse

Bei Auswertung der Daten zeigten sich für 6 Parameter statistisch signifikante Änderungen unter dem Verum im Vergleich zu Placebo:

- Gelenkschmerz in Ruhe, vom Arzt diagnostiziert (-1,37 vs. -0,90, p=0,025),
- und 5 selbstbeurteilte Parameter:
 - Gelenkschmerz beim Gehen (-1,11 vs. -0,45, p=0,007),
 - im Stehen (-0,97 vs. -0,43, p=0,011),
 - in Ruhe (-0,81 vs. -0,39, p=0,039),
 - beim Tragen von Gegenständen (-1,45 vs. -0,83, p=0,014)
 - und beim Heben (-1,79 vs. -1,26 p=0,018).

Bei der Subgruppe der Sportler mit bestehenden Knieschmerzen (n=63) war der Effekt des Verums vs. Placebo noch ausgeprägter.

Fazit

Dies ist die erste klinische Studie, die die Besserung von Gelenkschmerzen bei Sportlern durch ein Kollagenhydrolysat-Supplement nachweist. Es ergeben sich Hinweise darauf, dass die Anwendung des Kollagenhydrolysats die Gelenkgesundheit unterstützt und auch das Risiko für eine Verschlechterung der Gelenksituation bei Risikogruppen, wie Sportlern, reduziert. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Sportler, die Kollagenhydrolysat nehmen, Beschwerden wie Schmerzen, die sich negativ auf die sportliche Leistung auswirken, reduzieren können.

a. Hydrolyse: Aufspaltung einer chemischen Verbindung durch Reaktion mit Wasser

Knorpelveränderungen bei Gonarthrose unter Behandlung mit Kollagenhydrolysat im Spezial-MRT

Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial.

McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N, et al. Osteoarthritis Cartilage 2011;19(4):399–405.

Hintergrund und Zielsetzung

Die Autoren wollten in dieser Studie bestimmen, ob mit einer der beiden Magnetresonanztomographie-Ansätze – der verzögerten Gadolinium-verstärkten MRT des Knorpels (dGEMRIC)^a oder dem T2-Mapping – kurzfristige Veränderungen im hyalinen Knorpel des Kniegelenks bei Personen, die eine Kollagenhydrolysat-Formulierung nehmen, entdeckt werden können.

Studiendesign, Patienten und Methode

Sie führten eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Pilotstudie an einem einzelnen Zentrum durch, bei dem Patienten mit leichter Gonarthrose Kollagenhydrolysat erhielten. Die Studienteilnehmer durften während der Studie weiterhin ihre Analgetika wie vorher nehmen. Das primäre Zielkriterium war die Veränderung der T1-Relaxationszeit im dGEMRIC in bestimmten Knorpelregionen nach 24 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der T1-Relaxationszeit im dGEMRIC zwischen dem Ausgangswert und der 48. Woche, die Veränderung der T2-Relaxationszeit in Woche 0, 24 und 48, die Symptom- und Funktionsparameter bei jeder Visite und der allgemeine Analgetika-Verbrauch.

Ergebnisse

Von den insgesamt 30 randomisierten Patienten stieg der dGEMRIC-Wert in den medialen und lateralen Tibiaregionen (Anstieg im Median 29 ms bzw. 41 ms) bei denjenigen an, die der Gruppe mit Kollagenhydrolysat zugeteilt worden waren, wurde aber geringer (Abfall im Median 37 ms bzw. 36 ms) in der Placebo-Gruppe. Die Veränderungen erreichten nach 24 Wochen statistische Signifikanz im Vergleich zwischen beiden Gruppen. Es fanden sich keine weiteren signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen in den übrigen vier Regionen, ebensowenig in den T2-Werten oder im klinischen Erfolg.

Fazit

Durch die Ergebnisse der Pilotstudie unter Verwendung der speziellen MRT-Technik für das Knorpelgewebe (dGEMRIC) lässt sich unter der Einnahme von Kollagenhydrolysat nach 24 Wochen eine Zunahme des Proteoglykangehalts des Kniegelenkknorpels finden.

a. dGEMRIC: delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging of cartilage; verzögerte Gadolinium-verstärkte MRT vom Knorpel

Oxidativer Stress, Vitamin E und antioxidative Kapazität bei Kniegelenksarthrose

Oxidative stress, vitamin E, and antioxidant capacity in knee osteoarthritis.
Suantawee T, Tantavisut S, Adisakwattana S, et al. J Clin Diagn Res 2013;7(9):1855–9.

Hintergrund und Zielsetzung

Die Arthrose ist eine chronische, fortschreitende Gelenkerkrankung, die durch starke regressive Veränderungen des Gelenkknorpels gekennzeichnet ist. Das Ziel dieser Studie war es, den oxidativen Stress und die antioxidativen Parameter im Plasma und in der Gelenkflüssigkeit bei primärer Kniegelenksarthrose zu analysieren.

Studiendesign, Patienten und Methode

Dazu wurden 35 Arthrosepatienten und 35 gesunde Kontrollpersonen rekrutiert. Im Plasma und in der Synovia der Studienteilnehmer wurden als Parameter bestimmt: Nitrit, Malondialdehyd (MDA) und – als antioxidative Marker – Vitamin E, TEAC und FRAP.

Ergebnisse

Die Plasmanitritwerte bei den Arthrosepatienten waren signifikant höher als die bei gesunden Kontrollpersonen ($p=0,037$). Außerdem lagen die Plasma-MDA-Werte signifikant höher bei Arthrose ($p<0,001$ vs. Kontrollen). Dagegen waren die Vitamin-E-Spiegel im Plasma der Arthrosepatienten signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen ($p<0,001$). In den Gelenkflüssigkeitsproben der Arthrosepatienten lagen die Vitamin-E-Werte signifikant niedriger als in den zugehörigen Plasmaproben ($p<0,001$). Bezüglich der Parameter für die antioxidative Kapazität waren die Werte, z. B. TEAC und FRAP, im Plasma der Arthropatienten signifikant niedriger als diejenigen bei den gesunden Kontrollpersonen ($p<0,01$).

Die MDA-Konzentrationen waren positiv korreliert mit den Nitritkonzentrationen, dagegen negativ verbunden mit den Werten für Vitamin E und TEAC in der Gelenkflüssigkeit von Arthrosepatienten. Insgesamt fanden sich im Plasma von Arthrosepatienten erhöhte Werte für Nitrit und MDA und umgekehrt geringere Werte für Vitamin E, TEAC und FRAP, was auf das Vorhandensein von oxidativem Stress bei Arthrose hinweist.

Fazit

Damit liefern die Studienergebnisse einen Hinweis darauf, dass der oxidative Stress in der Pathophysiologie der Kniegelenksarthrose eine Rolle spielen kann.

TEAC: Trolox equivalent antioxidant capacity; Trolox-Äquivalenzwert; FRAP: Ferric reducing antioxidant power; Potenzial, Eisenionen zu reduzieren

Effekte von Antioxidanzien auf das Kniegelenk bei gesunden Probanden: eine Querschnittstudie

Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study.
Wang Y, Hodge AM, Wluka AE, et al. Arthritis Res Ther 2007;9:R66.

Hintergrund und Zielsetzung

Laut epidemiologischen Studien spielen antioxidative Vitamine oder antioxidativ wirksame sekundäre Pflanzenstoffe eine protektive Rolle bei Arthrose. In der vorliegenden Studie wollten die Wissenschaftler um Y. Wang die Auswirkung einer antioxidantienreichen Kost auf die Symptome der Arthrose in einer Gruppe von gesunden Probanden im mittleren Alter untersuchen, die keine klinischen Zeichen einer Kniegelenksarthrose zeigten.

Studiendesign, Patienten und Methode

Dazu wurden 293 gesunde Erwachsene (zwischen 27 und 75 Jahren, Durchschnittsalter $58,0 \pm 5,5$ Jahre) ohne Kniebeschwerden oder Knieverletzung aus einer existierenden Bevölkerungskohorte ausgewählt. Die Aufnahme der antioxidativen Vitamine und die Nahrungsquellen bei diesen Personen wurden mithilfe eines Ernährungsfragebogens zu Beginn ermittelt. Rund 10 Jahre später wurden im MRT das Knorpelvolumen, die Knochenfläche des Tibiaplateaus, Knorpeldefekte und Knochenmarkläsionen bestimmt.

Ergebnisse

In Multivariationsanalysen war die höhere Aufnahme von Vitamin C mit einem reduzierten Risiko für Knochenmarkläsionen (Odds Ratio 0,50, 95%-KI 0,29-0,87, $p=0,01$) und mit einer Reduktion der Tibiaplateau-Knochenfläche (β -35,5, 95%-KI -68,8 bis -2,3, $p=0,04$) verbunden. Es fand sich eine inverse Beziehung zwischen Obstverzehr und Tibiaplateau-Knochenfläche (β -27,8, 95%-KI -54,9 bis -0,7, $p=0,04$) bzw. Risiko für Knochenmarkläsionen (Odds Ratio 0,72, 95%-KI 0,52-0,99, $p=0,05$).

Obstverzehr und Vitamin C waren nicht signifikant mit Knorpelvolumen oder Knorpeldefekten verbunden. Eine höhere Aufnahme von Lutein und Zeaxanthin ging mit einem signifikant um 29% reduzierten Risiko für Knorpeldefekte einher (Odds Ratio 0,71, 95%-KI 0,51-0,99, $p=0,04$), und die Aufnahme von Beta-Cryptoxanthin war umgekehrt korreliert mit der Tibiaplateau-Knochenfläche, auch nach Korrektur im Hinblick auf Vitamin E (β -33,2, 95%-KI -63,1 bis -3,4, $p=0,03$).

Fazit

Diese Studienergebnisse weisen auf den vorteilhaften Effekt von Obstverzehr und Vitamin-C-Aufnahme hin, da diese signifikant mit einer Verminderung der Tibiaplateau-Knochenfläche und der Anzahl der Knochenmarkläsionen einhergehen, ebenso der Carotinoide Lutein und Zeaxanthin, die sich offenbar protektiv hinsichtlich Knorpeldefekten auswirken. Die Daten zeigen das nutritive Potenzial zur Modifikation der Arthrose, so dass eine gute Versorgung mit diesen Mikronährstoffen das Risiko einer Arthrose reduzieren könnte.

MRT: Magnetresonanztomographie, auch Kernspintomographie

Biomarker des oxidativen Stresses und Antioxidanzien in der Gelenkflüssigkeit bei Arthrose

Lipid peroxidation, glutathione, vitamin E and antioxidant enzymes in synovial fluid from patients with osteoarthritis. Sutipornpalangkul W, Morales NP, Charoencholvanich K, et al. Int J Rheum Dis 2009;12(4):324-8.

Hintergrund und Zielsetzung

Ziel der Studie war es, die Marker der Lipidperoxidation sowie die Antioxidanzien in der Synovia des Kniegelenks mit primärer Gonarthrose und schweren Knorpelschäden bei Patienten zu untersuchen, die sich einer totalen Kniegelenkersatz-OP unterziehen mussten. Die Befunde wurden denjenigen in der normalen Synovia ohne Arthrose und mit intaktem Knorpel von Patienten gegenübergestellt, die aufgrund einer Verletzung eine Arthroskopie durchführen lassen mussten.

Studiendesign, Patienten und Methode

Es wurden 32 Arthrosepatienten (AG) und 10 Patienten mit verletzten, arthrosefreien Gelenken (KG) in die Studie aufgenommen. Mithilfe einer kolorimetrischen Methode wurde die Lipidperoxidation anhand der TBARs (Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen) bestimmt, außerdem wurden Eisen und Glutathion (GSH) ermittelt. Vitamin E wurde mit einer Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) analysiert. Mithilfe einer kinetischen Methode wurde die Aktivität der antioxidativen Enzyme (Glutathion-Peroxidase GPX, Superoxid-Dismutase SOD) bestimmt.

Ergebnisse

Bezüglich der Werte für TBARs, Eisen und GSH waren die Unterschiede der Konzentration zwischen Synovia der AG und der KG nicht signifikant, ebenso die Aktivität der antioxidativen Enzyme GPx und SOD. Aber der Vitamin-E-Spiegel war in der Gelenkflüssigkeit bei Kniegelenksarthrose signifikant niedriger als der in den Kniegelenken ohne Arthrose bzw. Knorpelschäden.

Fazit

Die Schlussfolgerung aus den Studienergebnissen lautet, dass der oxidative Stress bei der Pathogenese der Kniegelenksarthrose eine Rolle spielen und dass die Supplementierung von Vitamin E für die Behandlung der Kniegelenksarthrose sinnvoll sein kann.

N-Acetylcystein schützt Knorpelzellen vor Apoptose

N-acetylcysteine prevents nitric oxide-induced chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in an experimental model of osteoarthritis.
Nakagawa S, Arai Y, Mazda O, et al. J Orthop Res 2010;28(2):156–63.

Hintergrund und Zielsetzung

Die Arthrose ist eine chronische Gelenkerkrankung, die durch eine fortschreitende entzündliche Degeneration des Gelenkknorpels gekennzeichnet ist. Neben der Freisetzung von Proteasen und entzündlichen Zytokinen ist insbesondere auch die Apoptose (der programmierte Zelltod) von Knorpelzellen (Chondrozyten) für die Knorpelzerstörung verantwortlich. Diese Apoptose wird u. a. als Reaktion auf oxidativen Stress durch reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) ausgelöst. Stickstoffmonoxid (NO) spielt bei der Bildung von ROS eine wichtige Rolle. N-Acetylcystein (NAC) ist ein Antioxidans, dessen Wirkung zum einen auf einer direkten Reaktion mit Oxidanzien, zum anderen auf einer Förderung der Produktion des intrazellulären Antioxidans Glutathion beruht. Eine Hemmung der NO-induzierten Apoptose von Knorpelzellen durch NAC könnte daher eine Therapieoption bei Arthrose darstellen.

Studiendesign und Methode

Isolierte Chondrozyten wurden verschiedenen Konzentrationen von NAC ausgesetzt. In einigen Experimenten wurde die Synthese von Glutathion durch Buthioninsulfoximin (BSO) gehemmt. Nach Einwirkung von NAC mit bzw. ohne BSO wurde durch Zugabe von Natriumnitroprussid (SNP; sodium nitroprusside) und Bildung von NO eine Apoptose induziert und die Lebensfähigkeit und Morphologie der Zellen beurteilt. Zudem bestimmten die Wissenschaftler die intrazellulären Spiegel von ROS, Glutathion sowie molekularen Markern des Apoptose-Signalwegs. In einem Tiermodell wurde bei Ratten eine Arthrose des Kniegelenks operativ ausgelöst und mögliche positive Effekte von NAC-Injektionen in das Gelenk in vivo untersucht.

Ergebnisse

Die Exposition der Chondrozyten gegenüber SNP induzierte eine Apoptose, die von einer vermehrten ROS-Produktion sowie einer erhöhten Bildung der Apoptosemarker p53 und Caspase-3 begleitet wurde. Diese Abläufe wurden durch Vorbehandlung der Knorpelzellen mit NAC signifikant gehemmt, wobei sich ein dosisabhängiger Effekt zeigte. Die Wirkung von NAC wurde dabei vermutlich über die Bildung von Glutathion vermittelt, denn die beschriebenen antiapoptotischen Effekte wurden durch Zugabe von BSO – also einer Blockade der Glutathionbildung – signifikant verhindert. Im Arthrose-Modell bei der Ratte beugten NAC-Injektionen in das Gelenk der Zerstörung des Knorpels und der Apoptose von Chondrozyten signifikant vor.

Fazit

Sowohl in vitro als auch in einem Tiermodell für Arthrose schützt NAC – vermutlich über eine gesteigerte zelluläre Produktion des Antioxidans Glutathion – Knorpelzellen vor der Apoptose. Die Gabe von NAC könnte daher eine Möglichkeit sein, dem progressiven Knorpelabbau bei dieser degenerativen Gelenkerkrankung vorzubeugen.

Vitamin-D-Status, Knochenmineraldichte und Entwicklung einer radiologisch nachweisbaren Kniegelenksarthrose: Rotterdam Study

Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee. The Rotterdam Study. Bergink AP, Uetterlinden AG, van Leeuwen JP, et al. J Clin Rheumatol 2009;15(5):230–7.

Hintergrund und Zielsetzung

Pathologische Veränderungen im subchondralen Knochen spielen bei der Arthroseentwicklung eine große Rolle, und auch an gelenkfernen Orten werden Knochenveränderungen bei den Patienten beobachtet. In epidemiologischen Studien wurden einige Aspekte der Knochengesundheit, wie Knochenmineraldichte (BMD), Knochenumsatz und Frakturrisiko, mit der Arthrose in Zusammenhang gebracht. Die Hypothese lautete, dass der Vitamin-D-Status eine Auswirkung auf das Risiko der Arthroseentwicklung bzw. -progression haben kann. Eine solche positive Beziehung zwischen Vitamin-D-Status und BMD im Oberschenkelhals wurde bereits in einer Querschnittstudie mit 228 Gonarthrosepatienten festgestellt. In der vorliegenden Studie sollte dieser Zusammenhang bei einer größeren Zahl von Patienten verifiziert werden.

Studiendesign, Patienten und Methode

Hierzu wurde eine Stichprobe von 1.248 Teilnehmern (58% Frauen, Durchschnittsalter 66,2 Jahre) der „Rotterdam Study“, einer prospektiven Kohortenstudie mit älteren Menschen, herangezogen. Zu Beginn wurde die diätetische Vitamin-D-Versorgung, die BMD und die Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D (25-OH-D) gemessen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungsphase von 6,5 Jahren wurden Inzidenz und Progression der radiologisch nachgewiesenen Gonarthrose ermittelt.

Ergebnisse

Die mittlere tägliche Vitamin-D-Aufnahme in der Studiengruppe betrug 64 IU, der 25-OH-D-Spiegel lag bei 66 nmol/l. Lediglich 2,1% der Probanden hatten eine Vitamin-D-Aufnahme von über 200 IU und nur 2 Probanden eine Aufnahme von 400 IU pro Tag. Die Vitamin-D-Spiegel standen mit der Ausgangs-BMD in Zusammenhang, insbesondere bei Probanden, die zu Beginn eine Gonarthrose aufwiesen. Eine progrediente Gonarthrose trat bei 5,1% der Teilnehmer im höchsten Tertil der Vitamin-D-Aufnahme (64–438 IU/Tag) auf, aber bei 12,6% im niedrigsten Tertil (5–44 IU/Tag). Dies ergab eine korrigierte Odds Ratio von 7,7 (95%-KI: 1,3–43,5), d. h., bei dieser niedrigen Vitamin-D-Aufnahme erhöhte sich das Risiko einer Arthroseprogression auf das 7,7-Fache gegenüber einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung. Sowohl die Vitamin-D-Aufnahme als auch die 25-OH-D-Spiegel waren nichtsignifikant mit der Gonarthroseinzidenz verbunden. Allerdings fand sich eine signifikante Wechselwirkung zwischen Vitamin-D-Aufnahme und der BMD bei bestehender Kniegelenksarthrose ($p=0,03$). Bei Patienten mit geringer Ausgangs-BMD in der Lendenwirbelsäule stellte man eine ansteigende Inzidenz der Gonarthrose bei absinkender Vitamin-D-Aufnahme und niedrigeren Vitamin-D-Serumspiegeln fest.

Fazit

Der Zusammenhang zwischen geringer Vitamin-D-Aufnahme und dem Risiko einer Gonarthrose-Progression konnte bestätigt werden. Wahrscheinlich könnte sich eine Verbesserung des Vitamin-D-Status bei älteren Menschen protektiv bezüglich Entstehung und Verschlimmerung einer Gonarthrose, insbesondere bei Patienten mit niedriger BMD, auswirken.

25-Hydroxy-Vitamin D: Einfluss auf die Prävalenz der Hüftgelenksarthrose bei älteren Männern

Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men. The Osteoporotic Fractures in Men Study. Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, et al. Arthritis Rheum 2010;62(2):511–4.

Hintergrund und Zielsetzung

In einigen Studien standen niedrige Serumspiegel von Vitamin D in Zusammenhang mit der Verschlechterung einer radiologisch nachweisbaren Arthrose im Knie- und Hüftgelenk. Ziel der vorliegenden Studie war es, durch eine Querschnittuntersuchung den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel (25-Hydroxy-Vitamin D; 25-OH-D) und der Prävalenz der Hüftgelenksarthrose bei älteren Männern zu ermitteln.

Studiendesign, Patienten und Methode

In einer Kohorte von 1.104 älteren Männern (mittleres Alter 77,2 Jahre; aus der Studie „Osteoporotic Fractures in Men“^a) wurden die 25-OH-D-Serumspiegel mittels Massenspektrometrie bestimmt und ca. 4,6 Jahre später Röntgenaufnahmen des Beckens angefertigt. Die Kategorien der Vitamin-D-Spiegel wurden definiert als Vitamin-D-Mangel (≤ 15 ng/ml), unzureichende Vitamin-D-Versorgung (15,1–30 ng/ml) und ausreichende Versorgung (> 30 ng/ml). Der Schweregrad der Hüftgelenksarthrose im Röntgenbild wurde anhand einer Summenskala von 0 bis 4 für einzelne Merkmale der Koxarthrose festgelegt.

Ergebnisse

Männer mit röntgenologisch diagnostizierter Koxarthrose hatten ein schlechteres Ergebnis beim Gehstest (6 m; $p < 0,0001$), gaben stärkere Hüftschmerzen an ($p = 0,0001$), hatten niedrigere Vitamin-D-Spiegel ($p = 0,0002$) und eine höhere Prävalenz für unzureichende Vitamin-D-Versorgung ($p = 0,002$) bzw. Vitamin-D-Mangel ($p = 0,012$). Höhere 25-OH-D-Spiegel gingen – nach Korrektur im Hinblick auf Alter, Jahreszeit und Studienzentrum – mit einer geringeren Prävalenz der Hüftgelenksarthrose einher (Odds Ratio 1,39 pro 1 Standardabweichung des 25-OH-D-Abfalls). Die Männer mit unzureichender Vitamin-D-Versorgung hatten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Koxarthrose (OR 2,19) im Vergleich mit denjenigen, die eine ausreichende Versorgung aufwiesen.

Fazit

Das Risiko, eine radiologisch nachweisbare Koxarthrose zu entwickeln, ist bei Männern mit Vitamin-D-Unterversorgung bzw. Vitamin-D-Mangel auf das Doppelte erhöht. Daraus leiten die Autoren die Notwendigkeit ab, eine entsprechende Versorgung in Form von Vitamin-D-Supplementen zur Verbesserung der Skelettgesundheit bei Älteren zu sichern.

a. Die „Osteoporotic Fractures in Men Study“ wurde an 6 geographisch verstreuten Studienzentren in den USA durchgeführt: Birmingham, Alabama; Minneapolis, Minnesota; Pittsburgh, Pennsylvania; Portland, Oregon; Palo Alto und San Diego, Kalifornien.

Omega-3-Fettsäuren verzögern Progression der Arthrose

Dietary fatty acid content regulates wound repair and the pathogenesis of osteoarthritis following joint injury.
Wu CL, Jain D, McNeill JN, et al. Ann Rheum Dis 2014; Jul 10 doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205601.

Hintergrund und Zielsetzung

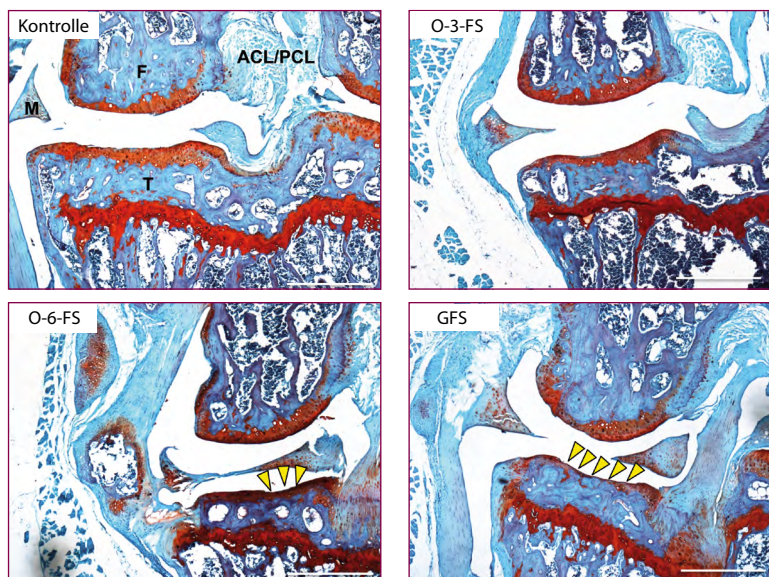
Die Mechanismen, über die Adipositas und Arthrose miteinander verbunden sind, sind derzeit noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert wurde in dieser Hinsicht eher die Auswirkung des höheren Gewichts auf die Gelenke als mögliche Stoffwechsel- oder Entzündungsfaktoren. In dieser Tierstudie sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Fettsäuren, die Adipokine und das Körpergewicht auf die experimentell erzeugte Arthrose bei adipösen Mäusen haben.

Studiendesign und Methode

Die Mäuse erhielten fettreiches Futter, und zwar mit verschiedenen Fettsäureformen, wie gesättigten Fettsäuren (GFS), mehrfach ungesättigten Omega-6-Fettsäuren (O-6-FS) bzw. Omega-3-Fettsäuren (O-3-FS). Die Arthrose wurde experimentell durch Destabilisierung des Innenmeniskus gesetzt. Eine Ohrstanzung wurde zur anschließenden Beurteilung der Wundheilung vorgenommen, Arthroseausprägung, Synovialitis und Wundheilung wurden dann im histologischen Befund bewertet und zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Aktivität der Tiere, die Adipokine und die Serumzytokine bestimmt.

Ergebnisse

In einem Multivarianzmodell stellten die Untersucher fest, dass die Arthrose signifikant mit dem Fettsäuregehalt im Futter der Tiere und mit den Adipokin-Serumwerten, nicht aber allein mit dem Körpergewicht in



Histologische Aufnahmen mit Safranin-O- (Glykosaminoglykane/Knorpel) und „Fast-Blue“-Färbung (Knochen und Sehnen) des Kniegelenks. (F: Femur, M: Meniskus, T: Tibia, ACL: vorderes Kreuzband, PCL: hinteres Kreuzband). Schwere Knorpelschäden (gelbe Pfeilspitzen) bei den mit O-6-FS und GFS gefütterten Mäusen. Kontrollgelenke und Gelenke unter O-3-FS-Fütterung zeigen im Vergleich signifikant geringere Arthrosewerte.

Fotos freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Chia-Lung Wu und Prof. Farshid Guilak, Ph.D., Abteilung Orthopädische Chirurgie, Duke University Medical Center, Durham, NC (USA).

>>

Zusammenhang stand. Weiterhin war die Spontanaktivität der Mäuse von der Arthroseentwicklung unabhängig. Kleine O-3-FS-Mengen (8% der Energie in kcal) bei der fettreichen Fütterung waren ausreichend, um die experimentell induzierte Arthrose einzudämmen, während Leptin- und Resistinspiegel gesenkt wurden. Die O-3-FS förderten signifikant die Wundheilung. GFS oder O-6-FS steigerten als unabhängige Faktoren die Arthroseintensität, die Bildung von Osteophyten und die Vernarbung an der Ohrstanzung.

Fazit

Die Ergebnisse der Tierstudie zeigen, dass bei Adipositas der Fettsäuregehalt in der Nahrung die Wundheilung steuert und die Arthroseintensität nach Gelenkverletzung reduziert, und zwar unabhängig vom Körpergewicht. Dies bestätigt die mögliche Arthrosetherapie mit Omega-3-Fettsäure-Supplementierung.

Omega-3-Fettsäuren reduzieren Medikamentengabe bei Hunden mit Arthrose

A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. Fritsch DA, Allen TA, Dodd CE, et al. J Am Vet Med Assoc 2010;236(5):535–9.

Hintergrund und Zielsetzung

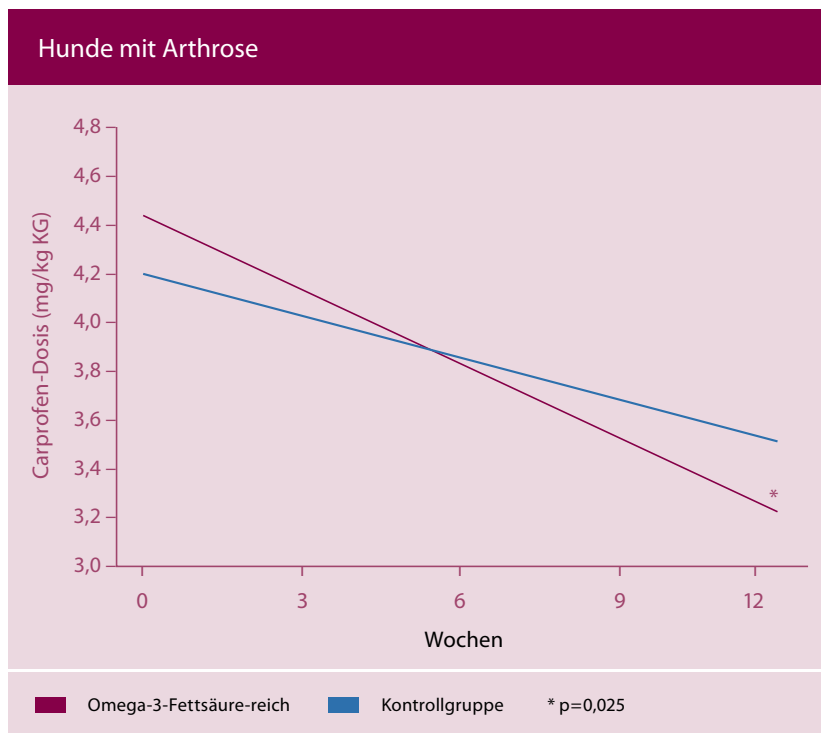
Mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren besitzen antiinflammatorische Eigenschaften, und laut Studien lindert eine Omega-3-Fettsäure-reiche Nahrung bei Mensch wie Tier mit degenerativen bzw. entzündlichen Gelenkveränderungen die Symptomatik. Nun wurde untersucht, inwiefern sich eine Ergänzung mit Omega-3-Fettsäuren bei Hunden mit Arthrose des Hüft- oder Kniegelenks auf den Verbrauch an schmerzstillenden bzw. entzündungshemmenden Medikamenten auswirkt.

Studiendesign, Patienten und Methode

131 Hunde mit stabiler chronischer Arthrose wurden zunächst auf eine Dosis des nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR) Carprofen von etwa 4,4 mg/kg Körpergewicht eingestellt und anschließend randomisiert in zwei Gruppen verteilt, von denen eine ein Omega-3-Fettsäure-reiches Futter, die andere eine Nahrung mit geringem Omega-3-Fettsäure-Gehalt erhielt. Nach 3, 6, 9 und 12 Wochen wurde anhand des klinischen Bildes die Carprofen-Dosis überprüft und ggf. angepasst.

Ergebnisse

Zu Studienbeginn unterschied sich die Carprofen-Dosis in den beiden Gruppen nicht signifikant (täglich



Durchschnittliche Tagesdosis Carprofen bei Hunden mit Arthrose mit bzw. ohne Omega-3-Fettsäure-reiches Futter

>>

2,19–6,42 mg/kg vs. 3,15–6,80 mg/kg). Während des Studienverlaufs wurde die Dosis in beiden Gruppen gesenkt. Diese Reduktion des Medikamentenbedarfs verlief bei Hunden mit Omega-3-Fettsäure-reichem Futter signifikant rascher ($p=0,025$) als in der Kontrollgruppe. Nach 12 Wochen war die Carprofen-Dosis bei 24 Hunden (46%) in der Omega-3-Fettsäure-Gruppe, jedoch nur 19 (33%) in der Kontrollgruppe gegenüber dem Ausgangswert reduziert.

Fazit

Eine an Omega-3-Fettsäuren reiche Fütterung senkt bei Hunden mit Arthrose den Bedarf an schmerzstillenden und entzündungshemmenden Medikamenten und kann somit in diesen Fällen eine sinnvolle Therapieergänzung darstellen.

Glucosaminsulfat und Omega-3-Fettsäuren lindern Arthrosebeschwerden

Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis.
Grünwald J, Petzold E, Busch R, et al. Adv Ther 2009;26(9):858–71.

Hintergrund und Zielsetzung

Schätzungen zufolge leiden 10%–18% der über 60-Jährigen weltweit an einer Arthrose, vor allem des Knie- oder Hüftgelenks. Die Erkrankung ist durch Degeneration des Gelenkknorpels und entzündliche Veränderungen charakterisiert, die zu einem Verlust der Gelenkfunktion sowie Schmerzen führen. D-Glucosamin wirkt u. a. als Substrat für die Biosynthese von Chondroitinsulfat und anderen Knorpelbestandteilen, und eine Supplementierung von Glucosaminsulfat ist bereits als Standardtherapie der Arthrose etabliert. Die entzündungshemmenden Effekte der mehrfach ungesättigten Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) sind ebenfalls durch zahlreiche Studien belegt. Eine zusätzliche Gabe von EPA/DHA könnte daher den Nutzen einer Glucosamintherapie bei Arthrose noch verstärken.

Studiendesign, Patienten und Methode

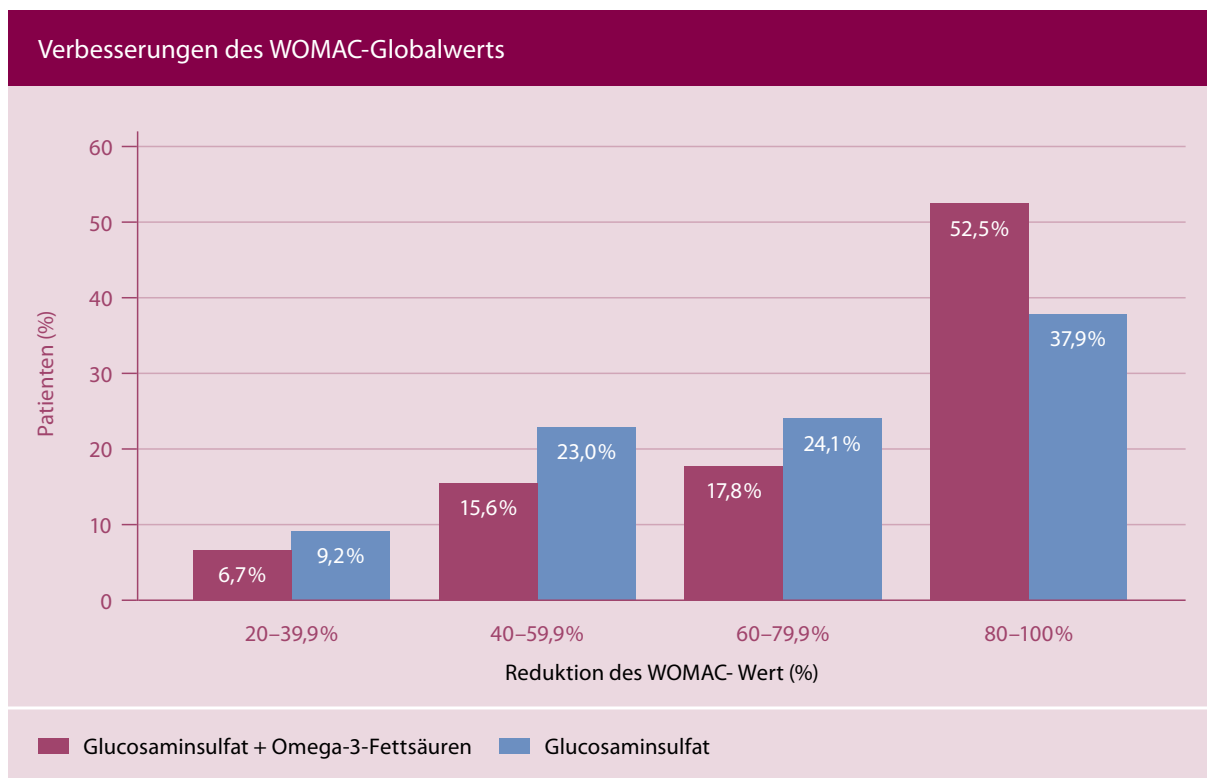
177 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Arthrose des Knie- oder Hüftgelenks wurden in der Studie randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt. Die eine Hälfte nahm 26 Wochen lang täglich eine Kombination mit 1.500 mg Glucosaminsulfat plus EPA und DHA (Gruppe A) sowie Vitamin A, D und E ein, die andere Hälfte dagegen ein Präparat, das 1.500 mg Glucosaminsulfat, jedoch keine Omega-3-Fettsäuren (Gruppe B) enthielt. Zu Studienbeginn, nach 13 und nach 26 Wochen wurden die Patienten untersucht und ihre Beschwerden anhand des Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis-(WOMAC-)Index dokumentiert.

Ergebnisse

Eine vergleichbar hohe Zahl der Patienten beider Gruppen (92,2% bzw. 94,3%) erreichten das ursprüngliche Therapieziel, d. h. eine Reduktion des WOMAC-Schmerzwerts um 20% oder mehr. Wurde das Kriterium für einen Therapieerfolg deutlich höher angesetzt (Reduktion des WOMAC-Schmerzwerts um 80% oder mehr), erreichten signifikant mehr Patienten in der Kombinationsgruppe (52,2%) als in der mit alleiniger Glucosaminsulfattherapie (37,9%) dieses Ziel ($p=0,044$). Arthrosesymptome wie Steifigkeit sowie

>>

Schmerzen in Hüft- oder Kniegelenken zeigten sich bereits nach 13 Wochen deutlich gebessert und nahmen bis zum Studienende in Gruppe A um 48,5%–55,6%, in Gruppe B um 41,7%–55,3% ab.



Ein größerer Anteil Patienten unter kombinierter Gabe von Glucosaminsulfat + Omega-3-Fettsäuren zeigte die höchsten WOMAC-Besserungen von 80%-100%

Fazit

Beschwerden einer Knie- und Hüftgelenksarthrose werden durch Einnahme von Glucosaminsulfat allein wie auch in Kombination mit Omega-3-Fettsäuren deutlich gelindert. Allerdings zeigten signifikant mehr Patienten unter der Kombination mit Omega-3-Fettsäuren eine Verbesserung des WOMAC-Werts um 80%–100%.