

Interview mit dem Orthopäden Prof. Dr. med. R. Jakob



Prof. Dr. med. Roland P. Jakob ist Spezialarzt FMH für Orthopädische Chirurgie und war langjähriger Chefarzt der Orthopädischen Klinik am Kantonsspital Freiburg. Er war von 1999–2001 Präsident der ISAKOS (International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine).

Wo sehen Sie das Einsatzgebiet von Glucosaminsulfat und Chondroitinsulfat?

Grundsätzlich wende ich die beiden Chondroprotektiva bei meinen orthopädisch-chirurgischen Patienten an, die ich aufgrund einer Gelenks-Arthrose operiert habe und bei der ich eine chirurgisch induzierte Knorpelregeneration stimulieren möchte, wie etwa nach Umstellungs-Osteotomien bei O- und X-Bein Arthrosen des Kniegelenks. Mit der Technik des Microfracturing werden kleine Löcher in die arthrotischen Gelenksflächen gesetzt, damit das Eindringen mesenchymaler Stammzellen in die Knorpeldefekte ausgelöst wird, die sich dann zu einem reparativen Knorpel (Faserknorpel) differenzieren und dadurch den Defekt auffüllen. Andere Patienten sind solche, die eine beginnende Knorpelabnutzung, etwa nach einer Meniskusentfernung, aufweisen und wo man mit einer Operation noch zuwarten will. Knorpelnutrition, wie Glucosaminsulfat und Chondroitinsulfat, gehören für mich zur unterstützenden Routine.

Die dritte Kategorie betrifft Patienten, die an einer fortgeschrittenen Arthrose leiden, die nicht mehr gelenkerhaltend operativ behandelt werden kann, bei der aber der Patient einen künstlichen Gelenkersatz vorderhand ablehnt, mit dem Ziel, Zeit zu gewinnen. Bei solchen, häufig noch aktiven Patienten beobachte ich nach 3–4 Monaten eine günstige schmerz reduzierende Wirkung, die wahrscheinlich direkt im Gelenk und nicht zentral ansetzt und dank der eine weitere sportliche Aktivität möglich ist. Es ist deshalb sinnvoll, die beiden Substanzen während dreier Monate zu verschreiben, um den Effekt prüfen zu können. Fühlt sich der Patient besser, wird die Abgabe der Substanzen für 6–9 Monate verlängert.

Was sind aus Ihrer Sicht die besonderen Vorteile von Glucosamin- und Chondroitinsulfat?

Beides sind physiologische Substanzen, für die eine gewisse Verlangsamung der Arthroseprogression nachgewiesen wurde. Das

Nutzen-Risiko-Profil liegt günstig. Bei nahezu äquivalenter Wirkung bezüglich Schmerz- und Funktionsparametern haben sie deutlich weniger Nebenwirkungen als die klassischen Schmerzmittel und nichtsteroidalen Entzündungshemmer (NSAR). Der grosse Vorteil liegt in der guten Verträglichkeit und damit der Harmlosigkeit und dies auch bei den Trägern eines Diabetes Typ II. Auch scheint die gute Wirkung nach Ende der Therapie länger anzuhalten.

Welche Personen profitieren Ihrer Meinung am meisten von einer Einnahme von Chondroprotektiva?

Chondroprotektiva dienen nicht nur als Bausteine für die Matrixbildung, sondern stimulieren geradezu die Biosynthese der Knorpelgrundsubstanz. Klinische Studien mit Arthrosepatienten, mit dem Nachweis einer Verlangsamung der Arthrose-Progression, führten zur Überzeugung, dass Glucosaminsulfat und Chondroitinsulfat eine krankheitsmodifizierende («disease modifying») Wirkung am Gelenkknorpel haben. Es profitieren nach heutigem Wissen und meiner Erfahrung über die vergangenen 5 Jahre nicht nur Patienten mit degenerativem Verschleiss des Kniegelenks, sondern auch mit Arthrosen anderer Gelenke.

Wie sehen Sie ein ideales Produkteprofil für knorpelschützendes Produkt?

Aus meiner Erfahrung macht es durchaus Sinn, dass in einem Knorpelernährungsmittel neben Glucosaminsulfat, Chondroitinsulfat noch Spurenelemente wie beispielsweise Mangan und Kupfer enthalten sind. Bei den verschiedenen Glucosaminverbindungen ist nach heutigem Wissen die Sulfatform vorzuziehen. Mangan ist anerkanntermassen wichtig für die körpereigene Glykosaminoglykan-Synthese. Der Zusatz eines Schwefeldonators aus Polysacchariden aus Algen ist gemäss Literatur ebenfalls sinnvoll. Die darin enthaltenen Sulfate dienen der Sulfatierung der Proteoglykane, den wichtigsten

und grössten Molekülen des Knorpels, die vornehmlich bei der Wasserbindung und damit der mechanischen Pufferung eine wichtige Rolle spielen.

Welche weiteren Aspekte sind Ihnen bei der nicht-operativen Therapie der Arthrose wichtig?

Im Alter von 60 Jahren leiden durchschnittlich 60 % der Bevölkerung an einer Arthrose in einem oder in mehreren Gelenken. Verschleisserscheinungen gehören leider zur Normalität. Die vermehrte sportliche Aktivität bis ins vorgerückte Alter ist für das Herzkreislaufsystem und Osteoporose, aber auch zur Verbesserung des Lebensgefühls absolut empfehlenswert. Davon ausgehend ergibt sich die logische Forderung, die Ernährung periodisch mit Knorpelnutritien, das heisst gezielten Nährstoffen wie Glucosamin- und Chondroitinsulfat zu ergänzen. Die Substanzen müssen während 6–18 Monaten eingenommen werden, da der Knorpel sich stoffwechselfähig sehr langsam umbaut. Da jegliche gelenkerhaltende, knorpelregenerierende Therapie auf die Zufuhr der Bausteine zur Synthese der Makromoleküle in Form eines Nahrungszusatzes angewiesen ist, lohnt sich eine grosszügige Ergänzung. Die Verträglichkeit der Chondroprotektiva ist sehr gut. Im Ausland hat man seit vielen Jahren Erfahrungen sammeln können und die Wirkung, von Seiten des Patienten aus gesehen, ist sehr positiv.

Als ernährungsmedizinische Ergänzung wird auch die hochdosierte Einnahme von Vitamin C und E als Antioxidantien und Fischöl Omega-3-Fettsäuren gegen Entzündungen empfohlen. Nach meiner Erfahrung lohnt sich auch hier eine minimale Therapiedauer von 3 Monaten.

Interview: Vita Health Care AG
 Industriestrasse 37, CH-3178 Böisingen
 Telefon 031 748 00 00
 info@vita-healthcare.ch
 www.vita-healthcare.ch



Chondroprotektiva mit Wirkevidenz 1A Glucosaminsulfat & Chondroitinsulfat

Grundbausteine für den Knorpel – Verbesserung der Knorpelstruktur – Abbau wird gestoppt

Glucosaminsulfat gewonnen aus Schalentieren, ist ein hochkonzentrierter Aminozyucker und gehört zu jenen biochemischen Substanzen, die für die Herstellung aller «Gleit- und Dämpfungsschichten», d.h. des Gelenkknorpels, aber auch der Synovialflüssigkeit, der sogenannten Gelenkschmiere erforderlich sind. Diese Substanzen heissen Glykosaminoglykane. Glucosamin entspricht dem gut resorbierbaren Grundmolekül davon und ist ein wichtiger Baustein des Knorpels und der Gelenkinnenhaut (Synovialmembran). Chondroitinsulfat ist der interzelluläre Hauptbestandteil von Bindegewebe, Knorpel und Knochen. Chondroitinsulfat ist das Glykosaminoglykan mit der höchsten Wasserbindungskapazität. Glucosamin- und Chondroitinsulfat gehören zur Substanzklasse der SYSADOA (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis). Sie werden zu den Chondroprotektiva (knorpeldegenerationshemmenden Substanzen) gezählt.

Folgende physiologische Vorgänge werden durch Glucosaminsulfat + Chondroitinsulfat beeinflusst:

- Stimulation der Kollagen- und Proteoglycansynthese, inkl. Hyaluronsäure
- Stimulation der Synoviocyten, also der Zellen der Gelenkinnenhaut
- Mediation eines modulierenden Effektes über eine theoretische Stabilisierung der Basalmembranen der Zellen und Produktion intrazellulärer Grundsubstanz.

Die Wirkung der Chondroprotektiva bei Arthrose beruht auf metabolischen Effekten im Knorpel (anabole und antikatabole Wirkungen) und einer prostaglandin-unabhängigen Hemmung der proinflammatorischen Mediatoren.

Verschiedene klinische Untersuchungen in den USA und Europa haben gezeigt, dass Glucosaminsulfat und Chondroitinsulfat in Kombination nicht nur abschwellende und schmerzlindernde Eigenschaften bei Gelenkproblemen haben, sondern auch bereits geschädigtes Knorpel- und Sehnen-gewebe wiederherstellen können. Dabei war die Nebenwirkungsrate vergleichbar mit Placebo. Chondroprotektiva können die Schmerzen in entzündeten Gelenken ebenso wirksam verringern wie übliche Schmerzmittel (NSAID), sind diesen aber aufgrund der länger anhaltenden Wirksamkeit und guten Verträglichkeit überlegen.

Symptomatischer und kausaler Ansatz:

Rolle von Chondroprotektiva im Knorpelstoffwechsel:

1. Glucosaminsulfat ist das bevorzugte Substrat für die Synthese der Proteoglykane, in die es inkorporiert wird.

Novyszewski et al. Arthritis Rheum, 2001

2. Sulfat-Ionen sind notwendig für die Glucosaminoglycan- und Proteoglykansynthese und wirken bei der Hemmung der knorpelabbauenden Enzyme mit. Sulfate sind essenziell für die klinische Wirkung.

Schweiz.Zschr.GanzheitsMedizin, Jg 19, Heft 3, April 07

3. Chondroitinsulfat besitzt die grösste Wasserbindungskapazität.

Thona et al. Age-related cartilage proteoglycans, Articular cartilage biochemistry, 1986

Zusammenfassung der Wirkmechanismen von Glucosaminsulfat + Chondroitinsulfat:

- Knorpelanabole bzw. -protektive Effekte
- Steigerung der Synovia-Viskosität
- Vermehrter Einbau von Prolin und Sulfat in den Knorpel
- Gesteigerte Proteoglykansynthese in Chondrozyten (Knorpelzellen)
- Reduktion kataboler Mechanismen
- Hemmung proteolytischer Enzyme und Zytokine
- Hemmung der Enzyme Phospholipase A und der Kollagenase
- Antiinflammatorische Effekte

So hilft die Kombination von Glucosamin- und Chondroitinsulfat:



Strukturmodifikation des Knorpels = knorpelschützend

Langanhaltende Schmerzlinderung

Verbessert Gelenkfunktion und -beweglichkeit

Gute Verträglichkeit

Studien

Wirksamkeit:

Strukturmodifikation bei Arthrose

Neue klinische Langzeitstudien mit Glucosaminsulfat zur Symptom- und Strukturmodifikation (Krankheitsmodifikation) bei Arthrose

➤ In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Langzeitstudie (3 Jahre) hat sich gezeigt, dass Glucosaminsulfat die Symptome der Gonarthrose lindert und Strukturveränderungen im Kniegelenk verhindert und somit die Progression der Gonarthrose verzögert. (Siehe Tabelle I)

Reginster JY et al., *Lancet* 2001; 357: 251–56

➤ Eine zweite, ähnlich designte publizierte Studie bestätigte diese Ergebnisse.

Pavelka K et al., *Arch Intern Med* 2002; 162: 2113–23

WOMAC* Indices:

Gesamt, Schmerz, Funktion, Steifigkeit

Primäre Wirksamkeitsparameter

➤ Symptommodifikation

WOMAC Index (ein validierter aus Schmerz, Steifigkeit und physikalischen Funktionen zusammengesetzter Index für die Gonarthrose);

Reginster JY et al., *Lancet* 2001; 357: 251–56

➤ Nach Beendigung einer 3-monatigen Behandlung mit Glucosaminsulfat oder mit Glucosaminsulfat in Kombination mit NSARs hält die Besserung der Symptome lange an (mindestens 2 Monate). Im Gegensatz dazu lässt der Nutzen der NSARs nach Absetzen der Behandlung schnell nach.

*WOMAC = Western Ontario and Mc Master Universities-Arthrose-Index, ein Score zur Bewertung von Schmerzen, Steifheit und Funktionsfähigkeit der Gelenke

Verträglichkeit:

Die Verträglichkeit von Glucosamin unterscheidet sich nicht von der von Placebo, ist aber signifikant besser als die konventioneller NSARs. Die Kombination von Glucosaminsulfat mit NSARs schützt nicht vor den Nebenwirkungen der NSARs, wenn auch eine bessere Behandlungcompliance erreicht werden kann.

Reginster JY et al., *Lancet* 2001; 357: 251–56

Vergleich Chondroprotektiva zu klassischen NSAID:

Glucosaminsulfat versus Ibuprofen (Müller-Fassbender 1994)

➤ Randomisierte, doppelblinde Studie an 200 Probanden mit Kniegelenksarthrose: die dreimalige, tägliche orale Gabe von 500mg GS versus 400mg Ibuprofen während 4 Wochen reduzierte den Lequesne-Index von anfänglich 16 Punkten auf 10. Es war kein Unterschied

Strukturmodifikation messbar

	Plazebo	Glucosaminsulfat
JSW vor Behandlung (mm)	5,39 (0,12)	5,23 (0,13)
JSN nach 3 Jahren (mm)	- 0,31 (0,13)	+ 0,07 (0,12)*
WOMAC vor Behandlung	939,7 (47,1)	1030,2 (46,0)
% Veränderung nach 3 Jahren	+ 9,8 (12,3)	- 24,3 (6,4) †

Mittelwerte (und Standardabweichungen). * p = 0,038 und † p = 0,016 (ANOVA) vs. Plazebo

JSW = visuell gemessene Gelenkspaltbreite JSN = Ø Gelenkspaltverschmälerung

Tabelle: Breite des Gelenkspalts vor und nach Therapie mit Glucosaminsulfat vs. Plazebo. nach Register, 1999

Tabelle I

Glucosaminsulfat und Knieprothesen:

Evaluation nach 5 Jahren

Anzahl Patienten: 116

Totaler Knieersatz (Prothese):

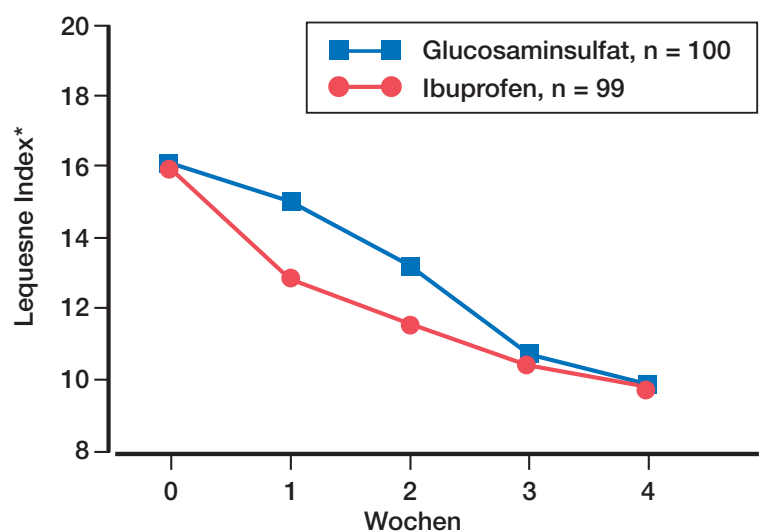
➤ Placebogruppe: 11 (= 16,4%)

➤ Glucosaminsulfatgruppe: 3 (= 4,3%)

Personen die während der Studie Placebo erhielten, wurde signifikant häufiger ein künstliches Kniegelenk eingesetzt.

Pavelka k et al. *Glucosamine sulfate prevents total joint replacement in the long-term follow-up of knee osteoarthritis patients. American college of Rheumatology 2004 Meeting; October 16-21, 2004; San Antonio, TX; presentation 251*

Kurzzeitstudie mit Glucosaminsulfat vs. Ibuprofen



Müller-Fassbender H. et al., *Osteoarthritis Cartilage* 1994

*Der Lequesne-Index ist ein Standard-Punkt-Wert, mit dessen Hilfe sich die Schmerzen, Geheilung und Funktionseinschränkung bei Arthrose beschreiben lassen.

Tabelle II

zwischen der GS- und der Ibuprofengruppe festzustellen. Im Gegensatz zur GS-Gruppe litten 35 % der Ibuprofengruppe an gastrointestinalen Nebenwirkungen. (Siehe Tabelle II)

Glukosaminsulfat vs Paracetamol (Acetaminophen) (Herrero 2005)

▶ Europäische Studie, in Spanien und Portugal durchgeführt: 318 Patienten mit Kniegelenksarthrose erhielten entweder 1500mg Glucosaminsulfat, 3 x 1000mg Acetaminophen (Paracetamol) oder Placebo. Nach einem halben Jahr Studienzeit zeigte sich, dass Glucosaminsulfat sogar besser wirkte als das Schmerzmittel. Glucosaminsulfat verbesserte ausserdem die Mobilität der Patienten.

Chondroitinsulfat vs Diclofenac (Morreale P. et al, 1996)

▶ Randomisierte, kontrollierte Studie mit 146 Patienten mit Kniegelenksarthrose. Im Vergleich zu Diclofenac-Na (3 x 50 mg) zeigte Chondroitinsulfat (3 x 400 mg) eine anfangs langsamere schmerzlindernde Wirkung, die sich aber im Laufe von Monaten eindeutig zu Gunsten des Chondroitins verschob und auch nach Beendigung deutlich länger anhielt.

Glukosaminsulfat + Chondroitinsulfat vs Celecoxib (Clegg et al. 2006)

▶ Randomisierte Doppelblindstudie, Patienten mit Kniearthrose, moderate bis starke Schmerzen (WOMAC Painscore 301–400), Wirkung der Kombination Glukosamin und Chondroitinsulfat (1500mg resp. 1200mg) mit Celecoxib (200mg) vergleichbar. (Siehe Tabelle III)

**Warum Sulfat?
Neue Publikationen, die für die sulfatierte Form von Glukosamin sprechen:**

Om- Zeitschrift für Orthomol. Med. 2007; 1:1, 6-10, Danesch. U.:

Schwefel ist ein wichtiger Bestandteil für die Stabilität des Bindegewebes.

... dass die Proteoglykanbiosynthese vom Schwefelgehalt abhängt.

... keine Wirksamkeit von Glucosamin in der Hydrochloridform ...

Schweiz.Zschr.GanzheitsMedizin Jg. 19, Heft 3, April 07, 132-133:

Glucosamin bei Arthrose: **Sulfat ist entscheidend** für die klinische Wirksamkeit

... Verbindungen ohne Sulfatgruppe, im Bezug auf die Gelenkfunktion ohne eine klinische Wirkung.

Cochrane-Review, Evidenz A; Cochrane Database Syst Rev. 2005; (2)

... 20 Studien, 2570 Patienten, analgetische Wirkung von Glucosaminsulfat derjenigen von Placebo überlegen. Glucosaminhydrochlorid zeigte jedoch keine signifikante Unterschiede gegenüber Placebo.

**Glukosaminsulfat + Chondroitinsulfat
Nach EULAR (European Ligue Against Rhumatisme):
Wirkevidenz 1 A (= beste Wirkevidenz)
bei Kniearthrose**

*GAIT Studie: schmerzhafte Kniearthrose (Subgruppe: mittlere bis starke Schmerzen)
WOMAC Schmerzscore 301–400) N Engl J Med, Clegg et al. Feb 2006 23; 354 (8): 795–808*

Diverse Parameter	Placebo	Glucosamin	Chondroitinsulfat	Glucosamin + Chondroitin	Celecoxib
Anzahl Patienten	70	70	70	72	72
20 % Rückgang in WOMAC Schmerzscore	38 (54,3 %)	46 (65,7 %)	41 (58,6 %)	54 (75 %)	48 (66,7 %)
50 % Rückgang in WOMAC Schmerzscore	23 (32,9 %)	29 (41,4 %)	25 (35,7 %)	38 (52,8 %)	33 (45,8 %)
WOMAC Schmerzskala Veränderung vom Ausgangswert	-123	-141	-120,7	-177,5	-153,2
WOMAC Steifigkeitsscore Veränderung vom Ausgangswert	-41,1	-53,9	-30,2	-56,7	-54,2
WOMAC Funktionsscore Veränderung vom Ausgangswert	-291,6	-405,8	-284,7	-473,8	-410,8
Normalisierter WOMAC Score Veränderung vom Ausgangswert	-62,3	-79	-55,2	-91,7	-81,9

24 Wo. Einnahme von Glukosamin (1500 mg/Tag), Chondroitinsulfat (1200 mg/Tag), Komb. Glukosamin/Chondroitinsulfat (selbe Dosierung), Celecoxib (200 mg/Tag) oder Placebo.

Tabelle III