

## Glucosaminsulfat

### Grundbaustein für den Knorpel – Verbesserung der Knorpelstruktur – Abbau wird gestoppt

Glucosaminsulfat gewonnen aus Schalentieren, ist ein hochkonzentrierter Aminosucker und gehört zu jenen biochemischen Substanzen, die für die Herstellung aller «Gleit- und Dämpfungsschichten», d.h. der Knorpel in den Gelenken, aber auch der Synovialflüssigkeit, der sogenannten Gelenkschmiere erforderlich sind. Diese Substanzen heißen Glykosaminoglykane. Glucosamin entspricht dem Grundmolekül davon und ist ein wichtiger Knorpel- und Gelenkhautbaustein. Glucosamin gehört zur Substanzklasse der DMOAD (disease modifying osteoarthritis drugs). Glucosamin wird zu den Chondroprotektiva (knorpeldegenerationshemmende Substanzen) gezählt.

Folgende physiologische Vorgänge werden durch Glucosaminsulfat beeinflusst:

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

Die Wirkung von Glucosaminsulfat 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 nicht nur abschwellende und schmerzlindernde Eigenschaften bei Gelenkproblemen hat, sondern auch bereits geschädigtes Knorpel- und Sehngewebe wiederherstellen kann. Dabei war die Nebenwirkungsrate vergleichbar mit Placebo.

Glucosaminsulfat kann Schmerzen in entzündeten Gelenken ebenso wirksam verringern wie übliche Schmerzmittel (NSAID) ist diesen aber aufgrund der länger anhaltenden Wirksamkeit überlegen.

### Symptomatischer und kausaler Ansatz:

#### Rolle von Glucosaminsulfat im Knorpelstoffwechsel:

1. Glucosamin ist das bevorzugte Substrat für die Synthese der Proteoglykane, in die sie inkorporiert werden

*Novyszewski et al. Arthritis Rheum, 2001*

2. Sulfationen sind notwendig für die Glucosaminoglycan- und Proteoglykansynthese und wirken bei der Hemmung der knorpelabbauenden Enzyme mit.

#### Zusammenfassung der Wirkmechanismen von Glucosaminsulfat:

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

#### Glucosaminsulfat:

- Schutzeffekt für den Knorpel
- langanhaltende Schmerzlinderung
- gute Verträglichkeit

**Studien:**

**Bioverfügbarkeit:**

Studien mit radioaktiv markiertem Glucosamin haben gezeigt, dass die Substanz nach parenteraler oder oraler Applikation gut verfügbar ist und bevorzugt in den Gelenkknorpel inkorporiert wird.

Setnikar I et al. 1984, 1986, 1993

**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.

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

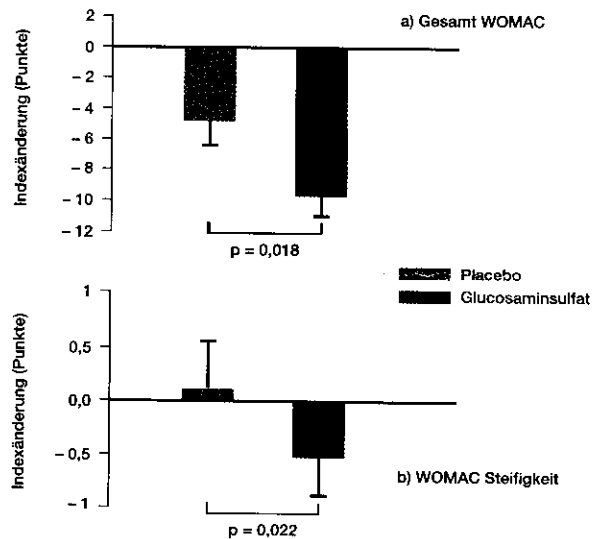
**Strukturmodifikation messbar**

	Placebo	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) †

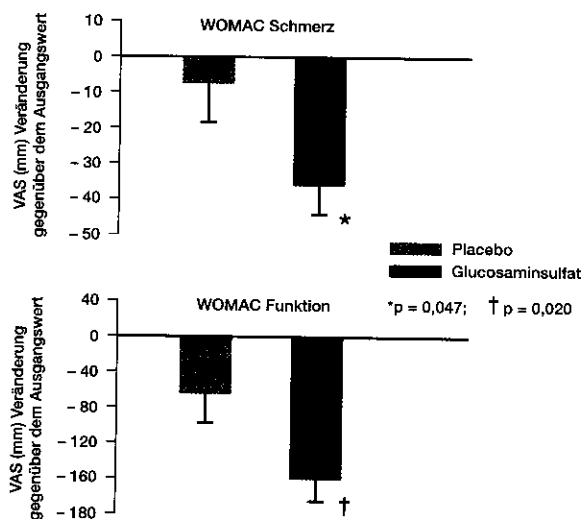
Mittelwerte (und Standardabweichungen). \* p = 0,038 und † p = 0,016 (ANOVA) vs. Placebo JSW = visuell gemessene Gelenkspaltbreite JSN = Ø Gelenkspaltverschmälerung

Tabelle: Breite des Gelenkknorpels vor und nach Therapie mit Glucosaminsulfat vs. Placebo. nach Register, 1999

**Per-Protocol-Analyse der mittleren Änderung des gesamten WOMAC Indexes und der Subskalen Schmerz, Funktion und Steifigkeit nach 3 Jahren**



**Veränderungen in den WOMAC Subskalen Schmerz und Funktion bei allen randomisierten Patienten (intention to treat)**



### 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 Behandlungscompliance erreicht werden kann.

Reginster JY et al, Lancet 2001; 357: 251-56

### Vergleich zu klassischen NSARs:

- GS versus Ibuprofen
- GS vs Piroxicam
- GS vs Paracetamol (Acetaminophen)

Eine europäische Studie, die in Spanien und Portugal durchgeführt wurde, kommt zu folgendem Ergebnis. 318 Patienten erhielten hier entweder 1500 mg Glucosamin (-sulfat), ein frei verkäufliches Schmerzmittel (Acetaminophen = Paracetamol) oder ein Placebo. Nach einem halben Jahr Studienzeit zeigte sich, dass Glucosamin sogar besser wirkte als das Schmerzmittel, Glucosamin verbesserte ausserdem die Mobilität der Patienten.

G. Herrero-Beaumont et al., Effects of Glucosamin Sulfate on 6-Month Control of Knee Osteoarthritis Symptoms vs Placebo and Acetaminophen: Results from the Glucosamine Unum in Die Efficacy (GUIDE) Trial.

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

### GAIT Studie (Glucosamin, Chondroitin Sulfat, und deren Kombination bei schmerzhafter Kniearthrose)

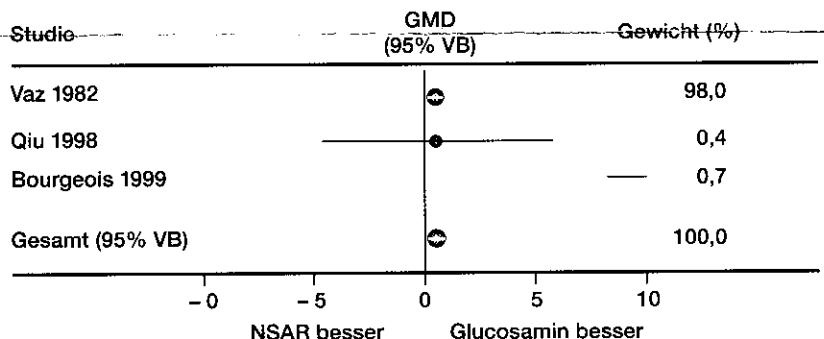
24 Wochen Einnahme von Glucosamin (1500 mg/Tag), Chondroitin (1200 mg/Tag), Kombination Glucosamin-Chondroitin (selbe Dosierung), Celecoxib (200 mg/Tag) oder Placebo:

Bei der Subgruppe (n = 354) mit mässigen bis starken Schmerzen (moderate to severe pain, WOMAC pain score 301-400):

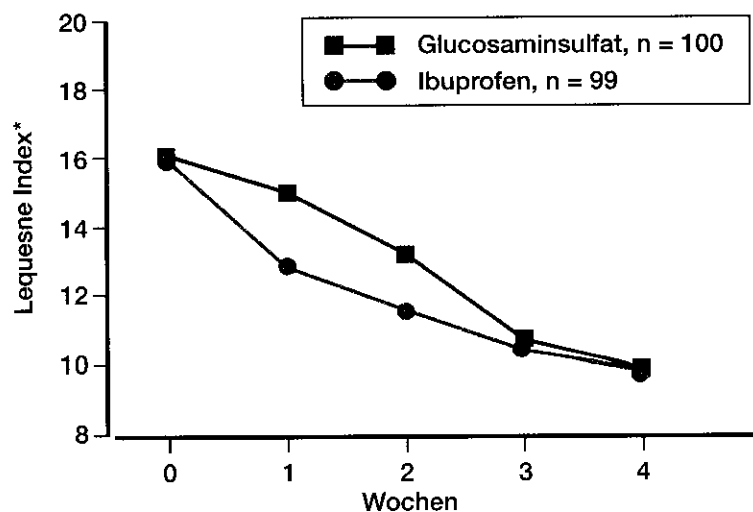
Reduktion der Schmerzen bei: (20% decrease in WOMAC pain score)		OMERACT – OARSI Response Rate
Placebo	54.3 %	48.6 %
<b>Glucosamin</b>	<b>65.7 %</b>	<b>65.7 %</b>
Chondroitin	61.4 %	58.6 %
Kombination Glucosamin-Chondroitin	79.2 %	75 %
Celecoxib	69.4 %	66.7 %

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 Feb 23; 354 (8): 795-808

### Cochrane Review Glucosamin bei Arthrose Glucosaminsulfat vs NSARs – Schmerz –



### Kurzzeitstudie mit Glucosaminsulfat vs. Ibuprofen



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

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

### **Wo sehen Sie das Einsatzgebiet von Glucosamin?**

Grundsätzlich wende ich Glucosaminsulfat 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 das Glucosamin, gehören für mich zur unterstützenden Routine.

Die dritte Kategorie betrifft Patienten, die an einer fortgeschrittenen Arthrose leiden, die nicht mehr gelenkserhaltend 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 schmerzreduzierende Wirkung, die wahrscheinlich direkt im Gelenk und nicht zentral ansetzt und dank der eine weitere sportliche Aktivität möglich ist.

### **Was sind aus Ihrer Sicht die besonderen Vorteile von Glucosaminsulfat?**

Glucosaminsulfat ist eine physiologische Substanz, für die eine gewisse Verlangsamung der Arthroseprogression nachgewiesen wurde. Das Nutzen-Risiko-Profil liegt günstig. Bei nahezu äquivalenter Wirkung bezüglich Schmerz- und Funktionsparametern hat Glucosaminsulfat deutlich weniger Nebenwirkungen als



*Prof. Dr. med. Roland Jakob ist Spezialarzt FMH für Orthopädische Chirurgie und 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).*

die klassischen Schmerzmittel und nicht-steroidalen 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 mit Glucosaminsulfat länger anzuhalten.

### **Welche Personen profitieren Ihrer Meinung am meisten von einer Glucosamin-Einnahme?**

Glucosaminsulfat dient nicht nur als Baustein für die Matrixbildung, sondern stimuliert geradezu die Biosynthese der Knorpelgrundsubstanz. Klinische Studien mit Arthrosepatienten, mit dem Nachweis einer Verlangsamung der Arthrose-Progression, führten zur Überzeugung, dass Glucosaminsulfat eine krankheitsmodifizierende («disease modifying») Wirkung am Gelenkknorpel hat. 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 Produktprofil für ein Produkt mit Glucosaminsulfat?**

Aus meiner Erfahrung macht es durchaus Sinn, dass in einem Knorpelernährungsmittel wie dem Glucosaminsulfat noch Spurenelemente wie beispielsweise Mangan, Kupfer und Chrom enthalten sind. Der Zusatz von pflanzlichen 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 vor-

nehmlich 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 Herz-Kreislaufsystem und Osteoporose, aber auch zur Verbesserung des Lebensgefühls absolut empfehlenswert. Davon ausgehend ergibt sich die logische Forderung, die Ernährung periodisch mit Knorpelnutrition, das heisst gezielten Nährstoffen wie das Glucosamin zu ergänzen. Die Substanz muss während 6–18 Monaten eingenommen werden, da der Knorpel sich stoffwechselfähig sehr langsam umbaut. Da jegliche gelenkserhaltende, 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 Substanz 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 Ergänzung wird auch die hochdosierte Einnahme von Vit.C und E empfohlen.

### *Interview:*

*Vita Health Care AG, Industriestrasse 37, 3178 Bödingen, Telefon 031 748 00 00, info@vita-healthcare.ch*