

SYSADOA in der Behandlung der (Kniegelenk-)Arthrose

JÜRGEN HEISEL

VORBEMERKUNGEN

Für die symptomatisch-medikamentöse Behandlung schmerzhafter degenerativer Veränderungen der Gelenke, vor allem der Kniegelenke, stehen unterschiedliche Präparategruppen zur Verfügung: Analgetika, die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), nichtselektive und COX-2-selektive sowie Kortikoide, die vor allem intraartikulär appliziert werden.

Es gibt eine Reihe von symptom-modifizierenden Medikamenten mit verzögertem Wirkungseintritt, die sogenannten „Slow Acting Drugs in Osteoarthritis“ (SYSADOA). Diese sind bisher vor allem bei Arthrosen des Kniegelenks untersucht. Ihre Wirkung auf Schmerz und Funktionsstörung erfolgt ohne Einflussnahme auf die endogene Prostaglandinsynthese. Aufgrund ihrer guten Verträglichkeit sind sie für einen breiten Einsatz auch für die Behandlung älterer und multimorbider Patienten sowie in der Langzeittherapie geeignet.

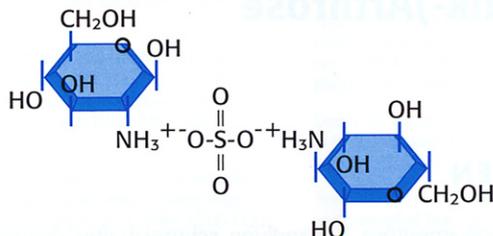
Zu den oral applizierbaren SYSADOA zählen vor allem **Glucosaminsulfat**, darüber hinaus werden in Deutschland auch Ademetionin sowie Oxaceprol eingesetzt. Im Ausland kommen darüber hinaus Substanzen wie **Chondroitinsulfat**, **Diacerein** sowie **Avocadoöl-/Sojaöl-Extrakt**, **ASU**, zur Anwendung (Förster und Heisel, 2004). Intraartikulär applizierte **Hyaluronsäuresalze** werden auch zu den SYSADOA gerechnet.

Chondroitinsulfat besitzt darüber hinaus als Nahrungsergänzungsmittel in einigen Ländern Bedeutung.

Bei den oral zu applizierenden Präparaten liegen für die Wirksamkeit von Glucosaminsulfat bei (Gon-)Arthrose eine Reihe von Studien vor, die die Überlegenheit gegenüber Placebo belegen.

WIRKSUBSTANZ D-GLUCOSAMINSULFAT

D-Glucosaminsulfat (Abbildung) kommt als Aminomonosaccharid „Glucosamin“ physiologisch im Bindegewebe des menschlichen Organismus vor, wo es u. a. den wesentlichen Baustein der polymer strukturierten Glykosaminoglykane des Gelenknorpels und der Synovia darstellt. **Technisch** wird die Wirksubstanz durch salzsauren Aufschluss der chitinhaltigen Schalen von Meeresschalentieren (Crustaceae) gewonnen.

Glucosaminsulfat Strukturformel

Pharmakologisch stellt das Hexosamin D-Glucosamin (GS) das bevorzugte Substrat für die Biosynthese von Glykosaminoglykanen (Hyaluronsäure, Chondroitin- und Keratansulfat) dar; die Substanz stimuliert anabole Prozesse im Gelenknorpel, außerdem hemmt sie katabole Mechanismen (Phospholipase A₂, Kollagenase) und übernimmt damit insgesamt eine regulierende Funktion im dynamischen Gleichgewicht von Knorpelauf- und Knorpelabbau. Schließlich inhibiert GS - dies COX-unabhängig - entzündliche Gelenkprozesse ebenso wie die Aktivität lysosomaler Enzyme, die Bildung von Peroxid sowie die IL-1 β - und die TNF- α -induzierte NO-Produktion (proinflammatorische Mediatoren) in Kulturen humaner Chondrozyten (Förster und Bach, 2004; Tabelle „In-vitro-Wirkmechanismen von Glucosaminsulfat“).

In-vitro-Wirkmechanismen von Glucosaminsulfat**Simulation bzw. Unterstützung anaboler Prozesse**

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

Inhibition bzw. Hemmung kataboler Prozesse

Hemmung von Stromelysin
Hemmung der Kollagenase- und Phospholipase-A₂-Aktivität
Hemmung der IL-1- und TNF-alpha-induzierten NO-Freisetzung
Hemmung der Aktivität lysosomaler Enzyme und der Peroxid-Bildung
Hemmung der IL-1 β -induzierten NF- κ B-Aktivierung

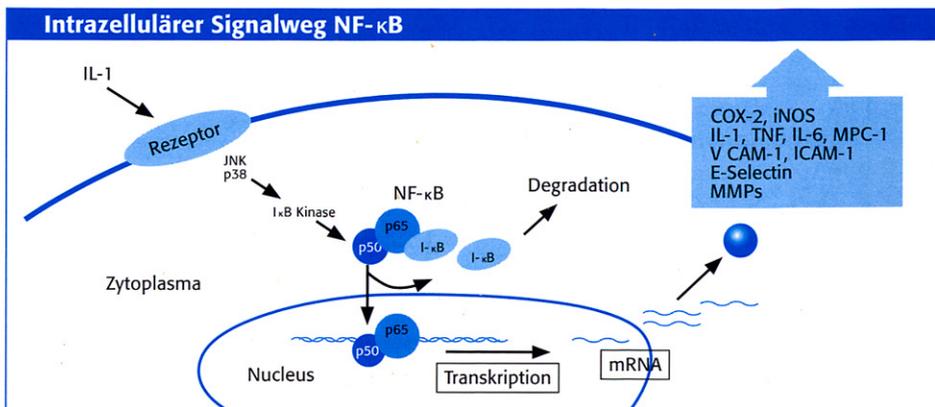
Beeinflussung entzündlicher Prozesse

Antiinflammatorische Wirkung in nicht-spezifischen Entzündungsmodellen
Keine antiinflammatorische Wirkung in spezifischen Entzündungsmodellen
Keine Zylooxygenase inhibierenden Eigenschaften

Der Wirkungsmechanismus von Glucosaminsulfat ist noch nicht endgültig geklärt. Symptomatische Effekte wurden mit Wirkungen erklärt, die mit dem Gelenkknorpel nicht direkt im Zusammenhang stehen, zum Beispiel mit der Hemmung der Bildung von Superoxidradikalen (Setnikar et al., 1991) oder der Hemmung der Synthese von induzierbarem Stickstoffoxid (Shikham et al., 1999). Die in neueren Studien festgestellten Langzeitwirkungen werden auf den bereits beschriebenen Einfluss der Substanz auf den Knorpelstoffwechsel *in vitro* zurückgeführt. Dazu gehören auch die Stimulation anaboler Vorgänge wie der Proteoglykansynthese (Bassler et al., 1998; Dodge et al., 1999) und die Hemmung kataboler Aktivitäten wie der Wirkungen von Matrixmetalloproteasen (Sandy et al., 1998; Buckland-Wright et al., 1999).

Largo et al. (2003) haben in einem humanen arthrotischen Chondrocytenmodell - stimuliert mit proinflammatorischen Cytokinen – untersucht, ob Glucosaminsulfat die NF- κ B-Aktivität und die damit verbundene Expression von COX-2, einem NF- κ B-abhängigen Gen, modifizieren kann. Nach Stimulation der Chondrocyten mit Interleukin-1 β (IL-1 β) wurde der Effekt auf NF- κ B-Aktivierung, Translokation von NF- κ B-Untereinheiten, COX-1- und COX-2-Expression und Synthese sowie die Prostaglandin-E2-Konzentration untersucht. Die Resultate zeigten eine signifikante dosisabhängige Inhibierung der NF- κ B-Aktivität und nukleären Translokation der NF- κ B-Untereinheiten p50 und p65. Weiterhin wurde nach IL-1 β -Stimulation durch Glucosaminsulfat die Genexpression und die Proteinsynthese von COX-2 inhibiert. Es wurde kein Effekt auf die COX-1-Synthese gesehen. Die in der Studie verwendeten Glucosaminsulfat-Konzentrationen, die den beschriebenen Effekt gezeigt hatten, betrugen 0,2-2 mM. Die *in-vitro* verwendeten Glucosaminsulfat-Konzentrationen entsprachen der Größenordnung in aktuellen Bioverfügbarkeitsuntersuchungen festgestellten **Plasmakonzentrationen** im Steady State nach oraler Applikation von ca. 10 μ M (1790 ng/ml) (Persiani et al, 2005).

Lokale inflammatorische Prozesse sind Komponenten einer klinisch relevanten Arthrose. Die Synovialflüssigkeit arthrotischer Patienten enthält eine erhöhte IL-1 β -Konzentration (Wood et al., 1983). IL-1 β induziert eine Reihe von Vorgängen, die zu einer Knorpelschädigung führen können. Largos Studie hat gezeigt, dass Glucosaminsulfat mit IL-1 β -induzierte proinflammatorische Reaktionen durch Inhibierung des intra-zellulären Signalwegs über NF- κ B hemmen kann.



Pharmakokinetik beim Menschen

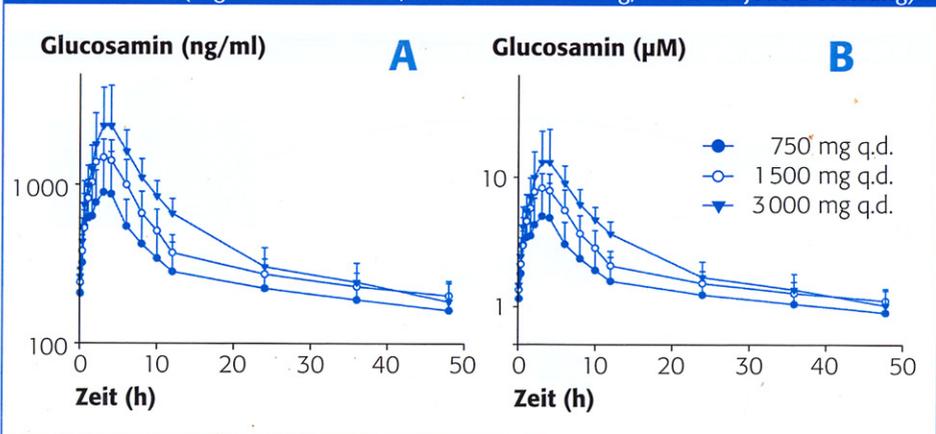
In einer aktuellen Studie (Persiani et al., 2005) wurden die orale Bioverfügbarkeit sowie die Pharmakokinetik von Glucosaminsulfat (kristallines D-Glucosaminsulfat der Rottapharm) untersucht. Bis dahin war auf Grund nicht zur Verfügung stehender geeigneter Methoden eine direkte Bestimmung von Glucosamin im Plasma mit ausreichender Spezifität und Sensitivität nicht möglich.

Frühere Untersuchungen (Setnikar et al., 2001) haben Pharmakokinetik und Metabolismus von oral verabreichtem Glucosamin mit ^{14}C -markiertem Glucosamin in Ratte und Mensch untersucht. Obwohl diese Studien weitgehende Informationen zu Resorption, Verteilung und Elimination der Radioaktivität geliefert haben, war es nicht möglich, zwischen unverändertem Glucosamin oder Metaboliten zu unterscheiden.

Persiani et al. haben eine neue bioanalytische Methode entwickelt, die Flüssigkeitschromatographie (LC) und Massenspektroskopie (MS) verbindet. Mit Hilfe dieser spezifischen validierten LC-MS/MS-Methode kann unverändertes Glucosamin in biologischen Flüssigkeiten (hier: Plasma) bestimmt werden.

In der Untersuchung mit 12 gesunden Probanden (6 Frauen und 6 Männer) wurde die Dosisproportionalität im Steady-State untersucht. Über 3 Tage wurden einmal täglich die Dosierungen 750 mg, 1 500 mg und 3 000 mg verabreicht. Vorab wurden die endogenen Glucosaminspiegel bestimmt; sie lagen im Bereich von 10,4 - 204 ng/ml bei niedriger intraindividuellem Variabilität (Abbildung „Mittlere Glucosamin-Plasmakonzentration im Steady State nach wiederholter Gabe“). Glucosamin wurde nach Verabreichung rasch resorbiert und die Pharmakokinetik war im Dosisbereich von 750 mg bis 1 500 mg linear, nicht aber im Bereich von 3 000 mg, wo die Konzentrations-Zeitprofile geringer waren. Die Plasmaspiegel erreichten mehr als das 30-fache der endogenen Basalspiegel, wobei der Peak im Fall der 1 500 mg-Dosis im Bereich von 10 μM lag. Die Eliminationshalbwertszeit konnte auf Grund des Steady-State-Designs nur geschätzt werden. Sie liegt bei 15 Stunden.

Mittlere Glucosamin-Plasmakonzentration im Steady State nach wiederholter Gabe (Tagesdosis von 750, 1 500 und 3 000 mg, n=12 für jede Dosierung)



Diese Studie, die die Glucosaminspiegel direkt im Plasma bestimmt hat und die Kinetik von Glucosamin beim Menschen zeigt, stützt die Standard-Dosierung von 1 500 mg pro Tag, die in den klinischen Wirksamkeitsstudien angewendet wurde.

Wirksamkeit von D-Glucosamin bei Kurzzeit- und Langzeittherapie

Die klinische Relevanz der experimentellen Daten von D-Glucosaminsulfat zeigt sich in mehreren kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studien, die heutigen wissenschaftlichen Anforderungen genügen. Die Abschlußberichte dieser Studien (Reichert et al., 1994; Noack et al., 1994; Müller-Faßbender und Bach, 1994) führten im Jahre 1992 in Deutschland zu einer positiven Monographie durch das Bundesgesundheitsamt.

Im Rahmen dieser Studien mit über 600 Gonarthrose-Patienten, die über 4 - 6 Wochen mit D-Glucosamin behandelt wurden, wurde der Nachweis der Wirksamkeit für die Kurzzeittherapie im Sinne einer positiven Beeinflussung der Arthrosymptomatik für die Parameter Schmerz und Funktion, basierend im Wesentlichen auf dem validierten Lequesne-Index (Lequesne et al., 1987) erbracht.

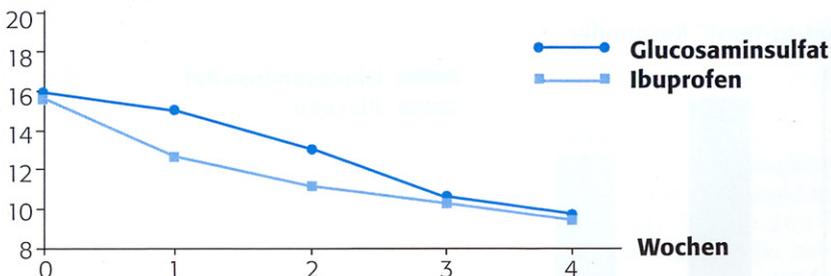
Glucosamin vs. NSAR

In die Doppelblindstudie von Müller-Faßbender und Bach waren 199 Patienten mit OA des Kniegelenks aufgenommen worden (mittleres Alter 54 Jahre, 48 % Frauen) und randomisiert oral 4 Wochen lang entweder mit 1 500 mg Glucosaminsulfat/Tag oder 1 200 mg Ibuprofen/Tag behandelt worden. Hauptzielkriterium für die Berechnung der Ansprechrate auf die Behandlung war der modifizierte Lequesne Algofunctional Index (LI) zusammen mit der globalen Beurteilung der Wirksamkeit durch den Prüfer.

Ergebnisse: Sowohl Glucosaminsulfat als auch Ibuprofen senkten den LI nach 4 Wochen um 40 %. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen (Abbildung „Lequesne Index gemessen in wöchentlichen Intervallen in der Glucosaminsulfat- und Ibuprofen-Patientengruppe“).

Lequesne Index gemessen in wöchentlichen Intervallen in der Glucosaminsulfat- und Ibuprofen-Patientengruppe

Lequesne Index (Punkte)



Die Responderrate betrug 48 % unter Glucosaminsulfat und 52 % unter Ibuprofen ($p = 0,67$). Wenngleich Ibuprofen eine raschere Wirkung zeigte, war der Beginn der Wirkung von Glucosaminsulfat ebenfalls innerhalb von 2 Behandlungswochen festzustellen.

Unerwünschte Ereignisse wurden als Nebenzielvariable erfasst. Glucosaminsulfat wurde signifikant besser vertragen als Ibuprofen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse betrug bei den Patienten unter Glucosaminsulfat 6 %, bei den Patienten unter Ibuprofen dagegen 35 % ($p < 0,001$). Die Abbruchhäufigkeit betrug unter Glucosaminsulfat 1 % gegenüber 7 % unter Ibuprofen ($p = 0,035$). Die unerwünschten Ereignisse wurden vorwiegend dem gastrointestinalen System zugeordnet. Es wurden keine signifikanten Laborwerteänderungen festgestellt.

Schlussfolgerungen: Nach 4-wöchiger Behandlung war Glucosaminsulfat 1 500 mg/Tag in Bezug auf die Linderung der Symptome der OA ebenso wirksam wie Ibuprofen 1 200 mg/Tag. Der Eintritt der Wirkung wurde für GS innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung festgestellt. Glucosaminsulfat wurde besser vertragen als Ibuprofen.

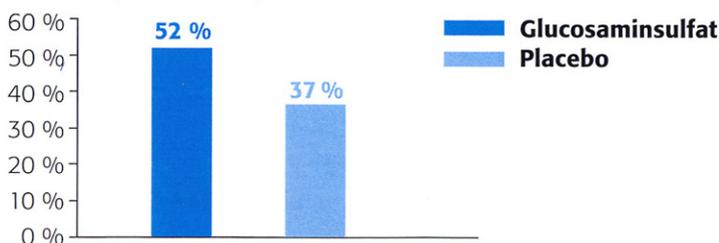
Glucosamin vs. Placebo

In der prospektiven Doppelblindstudie von Noack et al. wurde Glucosaminsulfat im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Gonarthrose über einen Zeitraum von 4 Wochen geprüft. In diese randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert durchgeführte Studie waren insgesamt 252 Patienten (mittleres Alter 55 Jahre, 60 % Frauen) mit OA des Kniegelenks, einem Lequesne Index von mindestens 4 Punkten und Symptomen seit mindestens 6 Monaten einbezogen und erhielten entweder 1 500 mg Glucosaminsulfat oral/Tag oder Placebo. Der klinische Status wurde wöchentlich beurteilt.

Ergebnisse: Glucosaminsulfat zeigte bezüglich der Responderrate, d. h. bezüglich der Veränderung des Schmerz- und Funktionsindex (n. Lequesne) zusammen mit der Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit durch den Prüfer, einen signifikant höheren Wert (52 % [66/126] vs 37 % [46/126]; $p = 0,016$). Auch hinsichtlich des sekundären Parameters Schmerz- und Funktionsindex (Lequesne) zeigte sich nach 4-wöchiger Behandlung eine signifikant ($p < 0,05$) größere Reduktion als unter Placebo (Abbildung „Responderrate in der Intent-to-Treat Population nach 4 Wochen“).

Responderrate in der Intent-to-Treat Population nach 4 Wochen

„Intent-to-Treat“ Responder



Die Wirksamkeit von Glucosaminsulfat trat nach 2 Wochen ein. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils zeigte sich Glucosaminsulfat mit Placebo vergleichbar.

Schlussfolgerungen: Glucosaminsulfat war bei der Behandlung der Symptome der OA des Kniegelenks Placebo signifikant überlegen. Die therapeutische Wirkung von Glucosaminsulfat war nach 2 Wochen zu erkennen und wurde in der dritten und vierten Woche nach Beginn der Behandlung signifikant. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen in Bezug auf die Inzidenz unerwünschter Ereignisse festgestellt.

Basierend auf diesen und weiteren Studien wird in Meta-Analysen (u. a. Towheed et al., 2001; Richy et al., 2003) die Schlussfolgerung gezogen, dass die symptomatische Wirksamkeit von Glucosaminsulfat gegenüber Placebo zur Behandlung der Kniegelenkarthrose in der Kurzzeitbehandlung bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit nachgewiesen ist. Diesen Schlussfolgerungen schließen sich nach Reevaluation der Studien, auf denen diese Metaanalysen beruhen, nicht alle Autoren an (Reiter, 2005).

Wirksamkeit in Langzeitstudien

Es wurden 2 Placebo-kontrollierte Studien bei über 400 Patienten mit Kniegelenkarthrose mit einer Behandlungsdauer von drei Jahren durchgeführt. Basierend auf validierten Beschwerde-Indizes war Glucosaminsulfat bei gleichzeitig guter Verträglichkeit dem Placebo hinsichtlich der Schmerz- und Funktionsbeeinflussung überlegen (Reginster et al., 2001; Pavelka et al., 2002).

Reginster et al. hatten bei Patienten mit Gonarthrose über den Zeitraum von 3 Jahren die Wirksamkeit von 1 500 mg/Tag Glucosaminsulfat in Bezug auf die Symptomatik als sekundäres Zielkriterium der Studie überprüft. Das Studiendesign war randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert angelegt. Insgesamt wurden 212 Patienten (106 je Gruppe) in die Studie eingeschlossen. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Andere rheumatische Erkrankungen (aktuell oder in der Anamnese), die eine sekundäre Arthrose auslösen könnten; schwere durch körperliche Untersuchung verifizierte Gelenkentzündung (ausgeschlossen auch durch eine BSG <40 mm/h und einen Rheuma-faktortiter <1:40); traumatische Schädigung des Knies; Übergewicht (Körpermasseindex >30); erhebliche Abweichungen bei hämatologischen, hepatischen, renalen oder metabolischen Laborparametern; Behandlung mit intraartikulären oder systemischen Kortikosteroiden in den letzten drei Monaten vor der Aufnahme in die Studie. Den Patienten wurde kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum täglich 1 500 mg Glucosaminsulfat oder Placebo verabreicht. Zur Beurteilung der klinischen Symptome wurde der validierte Western Ontario and McMaster Universities Arthrose-Index (WOMAC) herangezogen.

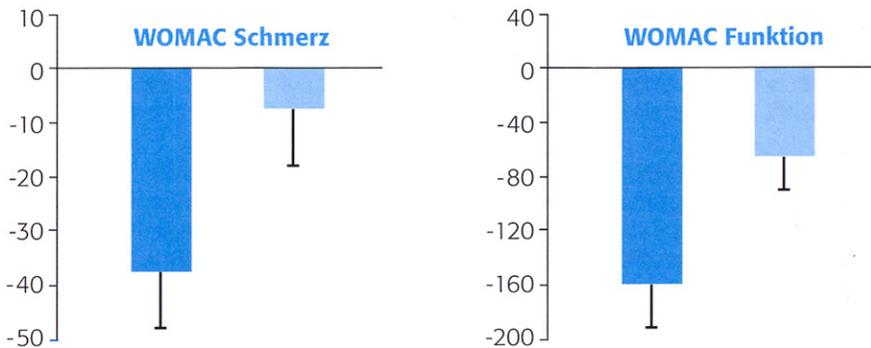
Glucosaminsulfat verbesserte den zusammengesetzten WOMAC-Index im Vergleich zu den Ausgangswerten um 11,7 % in der Intention-to-treat (ITT)-Population (vs. Verschlechterung um 9,8 % bei den mit Placebo behandelten Patienten; $p=0,02$) und um 24,3 % in der Per-Protocol (PP)-Population vs. 9,8 % Verschlechterung bei den mit Placebo behandelten Patienten; $p=0,016$. Aus klinischer Sicht entsprechen die Ausgangswerte des WOMAC-Indexes einer leichten bis mittelstarken Symptomatik. Die sekundäre Analyse der Unterskalen des

WOMAC-Indexes für Schmerzen und Funktionseinschränkung brachte eine Bestätigung dafür, dass es unter Glucosaminsulfat im Vergleich zu Placebo zu einer Linderung der typischen Arthrosymptomatik kommt (Abbildung „WOMAC (Mittelwert mit Standardfehler) bei der Intent-to-Treat-Analyse“).

WOMAC (Mittelwert mit Standardfehler) bei der Intent-to-Treat-Analyse
Summe der Veränderungen in den Unterskalen der VAS nach 3 Jahren

VAS (mm) Veränderung gegenüber dem Ausgangswert

■ **Glucosaminsulfat**
■ **Placebo**

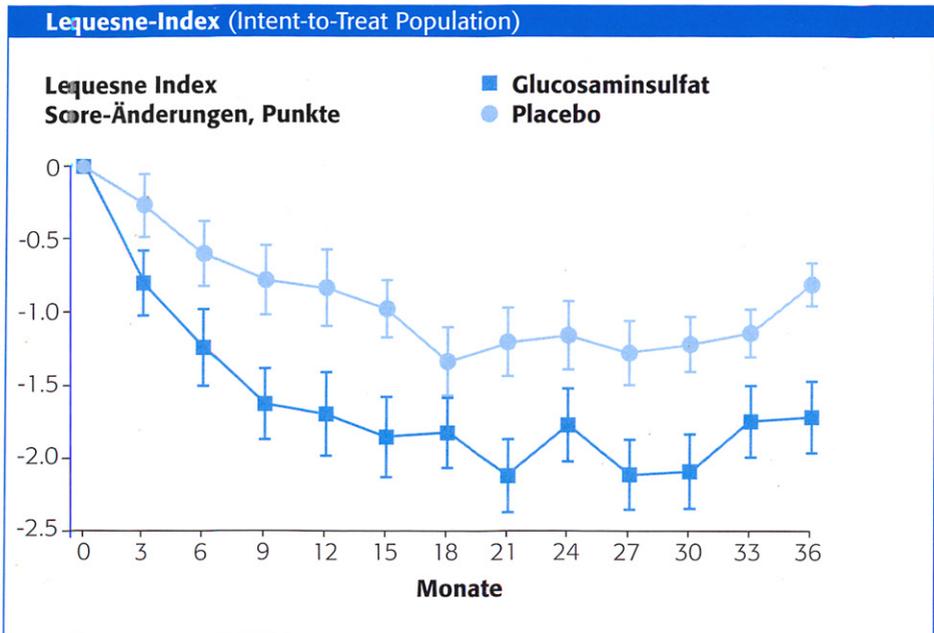


Die Verträglichkeit in dieser Langzeittherapiestudie zeigt die Unbedenklichkeit der Therapie über 3 Jahre in der Dosierung mit 1 500 mg Glucosaminsulfat pro Tag. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Häufigkeit oder das Muster unerwünschter Ereignisse, die bei 17 % der Patienten, die Placebo erhielten, und bei 20 % der Patienten, die Glucosaminsulfat erhielten, Grund für das Absetzen waren ($p = n.s.$). Bei etwa der Hälfte der Fälle wurden diese Ereignisse auf gastrointestinale Beschwerden (hauptsächlich Bauchschmerzen und Obstipation oder Durchfall) zurückgeführt, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden. Die Routinelabortests zeigten keine signifikanten pathologischen Abweichungen, die Hinweis für eine Organschädigung oder für veränderte metabolische Funktionen in den beiden Gruppen während der Studie gewesen wären.

Pavelka und Mitarbeiter hatten ebenfalls die Wirksamkeit von Glucosaminsulfat in Bezug auf die Symptomatik bei Patienten mit Gonarthrose über einen Zeitraum von 3 Jahren untersucht. Das Studiendesign war randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert angelegt. Insgesamt wurden 202 Patienten (101 je Gruppe) untersucht. Es wurden Patienten mit leichten Beschwerden in die Studie eingeschlossen. Primärer Einschlussparameter war der Lequesne-Index, der zwischen 4 und 12 Punkten liegen musste (leichter Schweregrad der Symptomatik). Weitere Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen weitgehend den unter der Register-Studie beschriebenen. Den Patienten wurde kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum täg-

lich 1 500 mg Glucosaminsulfat oder Placebo verabreicht. Lequesne-Index und WOMAC-Score wurden als sekundäre Zielparame-ter verwendet (Primäre Zielvariable war die radiologische Gelenkspaltveränderung).

Schmerz und Funktionseinschränkung verringerte sich in beiden Gruppen entsprechend dem Lequesne-Index (Abbildung „Lequesne-Index“) und dem WOMAC-Score. Die Besserung war in der Glucosaminsulfat-Gruppe signifikant größer.



Der WOMAC-Score zeigte bei der Sekundäranalyse in allen Subskalen (Schmerz, Funktion und Steifigkeit) eine bessere Wirksamkeit von Glucosaminsulfat. Die beobachteten Unterschiede waren statistisch signifikant.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen und bestätigte die gute Verträglichkeit in der Langzeittherapie.

Sekundäranalyse der Daten aus Langzeitstudien

Bruyère et al. (2004) haben in weitergehenden Analysen die Subgruppe der postmenopausalen Frauen - 319 von 414 Patientinnen - aus den beiden Langzeitstudien ausgewertet. In dieser Subgruppe waren die Ergebnisse der Gesamtpopulation vergleichbar. Die prozentualen Änderungen im WOMAC-Score zeigten eine Besserung in der Glucosaminsulfat-Gruppe [14 % (95 % KI 22,2 bis 5,9)] und einen Trend für eine Verschlechterung in der Placebo-Gruppe [5,4 % (95 % KI -4,9 bis 15,7)]. Der in der Sekundäranalyse beobachtete Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,003$).

Rovati et al. (1997) untersuchten im Rahmen einer (nicht publizierten) randomisierten, doppelblinden double-dummy-Studie vs. Placebo und vs. Vergleichsmedikation die Wirkungen von Glucosaminsulfat auf die Symptome der OA des Kniegelenks im Vergleich zu Placebo, Piroxicam allein und einer Kombination aus Glucosaminsulfat und Piroxicam während einer 12-wöchigen Behandlungsdauer und einer 8-wöchigen Follow-up-Phase. Im Mittelpunkt der Studie stand die vergleichende Beurteilung der Wirkstärke und des Zusammenhangs zwischen Beginn und Dauer der therapeutischen Wirkung nach Beendigung der Behandlung der Studienmedikamente.

Methodik: 319 Patienten mit OA der Kniegelenke nach den Kriterien von Lequesne und des ACR (mittleres Alter 66 Jahre, 74 % Frauen) mit einem Mindest-Score von 4 Punkten (Lequesne-Index) und Schmerzen am Knie – mindestens 40 mm auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 100 mm - erhielten über 12 Wochen randomisiert und doppelblind einmal täglich oral 1500 mg Glucosaminsulfat/Tag, oder 20 mg Piroxicam/Tag oder eine Kombination beider Medikamente oder Placebo. Daran schloss sich eine 8-wöchige Phase ohne medikamentöse Behandlung an. Hauptzielkriterium war der Lequesne-Index.

Ergebnisse: Glucosaminsulfat war bezüglich der Verbesserung des Lequesne-Indexes am Ende der 3-monatigen Behandlungsphase wirksamer als Piroxicam allein (47 % vs. 27 %; $p < 0,05$). Beide Medikamente waren signifikant wirksamer als Placebo ($p < 0,001$). Der Beginn der Symptomlinderung war nach 2-wöchiger Behandlung mit Glucosaminsulfat zu erkennen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu Piroxicam allein. Nach 4 Wochen war die Besserung unter Glucosaminsulfat ausgeprägter als unter Piroxicam. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der GS-Gruppe und der Gruppe mit GS+Piroxicam hinsichtlich der Wirksamkeit festgestellt werden.

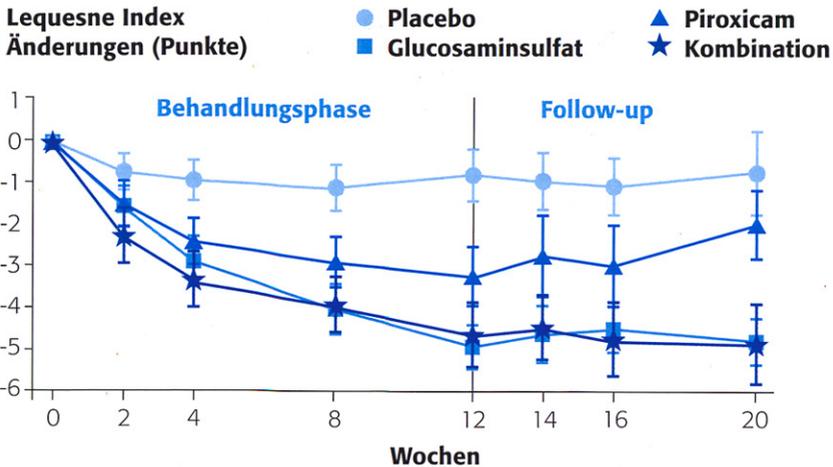
Nach Beendigung der Behandlung blieb die Wirkung von Glucosaminsulfat über weitere 8 Wochen erhalten („lang anhaltende Wirkung“; $p < 0,01$ vs. Placebo). Diese Langzeitwirkung war in der Piroxicamgruppe nicht festzustellen.

Eine bessere Compliance wurde unter Glucosaminsulfat allein und in Kombination mit Piroxicam erreicht. Die Abbruchraten während der Behandlungsphase lagen bei 2,5 % bzw. 6,5 % im Vergleich zu Piroxicam allein (31,4 %) oder Placebo (23,4 %).

Unerwünschte Ereignisse: Der Unterschied bezüglich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse zwischen Glucosaminsulfat und Placebo war statistisch nicht signifikant ($p = 0,16$), wohingegen die Unterschiede zwischen Glucosaminsulfat und Piroxicam ($p < 0,001$) und zwischen Glucosaminsulfat und der Kombinationsgruppe ($p = 0,003$) statistisch signifikant waren.

Im Vergleich mit Placebo bzw. Piroxicam wurde nach Absetzen der jeweiligen Medikation nach 90 Tagen ein im Vergleich zum NSAR prolongierter symptomatischer Effekt beschrieben (Abbildung „Symptomatischer Effekt der Glucosamintherapie über das Absetzen der Substanz hinaus“).

Symptomatischer Effekt der Glucosamintherapie über das Absetzen der Substanz hinaus



Zusammenfassung: Glucosaminsulfat war während einer 3-monatigen Behandlung bezüglich der Symptome der OA wirksamer als Piroxicam allein. Die Symptomlinderung trat nach 2-wöchiger Behandlung mit Glucosaminsulfat allein, Piroxicam allein und der Kombination der beiden Medikamente auf. Die positiven Wirkungen von Glucosaminsulfat allein und in Kombination mit Piroxicam hielten mindestens 8 Wochen lang nach Beendigung der Behandlung an, während die bei der mit Piroxicam behandelten Gruppe erzielten Wirkungen während der medikamentenfreien Follow-up-Phase nicht aufrechterhalten blieben.

In der Gruppe, die Glucosaminsulfat allein oder GS in Kombination mit Piroxicam einnahm, war eine bessere Compliance festzustellen als in der Gruppe mit Piroxicam allein oder in der Placebogruppe. Die hohe Abbruchrate in der Placebogruppe wurde der fehlenden Wirksamkeit zugeschrieben, während die hohe Abbruchrate in der Piroxicamgruppe der hohen Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Behandlung und der fehlenden Wirksamkeit während der Follow-up-Phase zugeschrieben wurde.

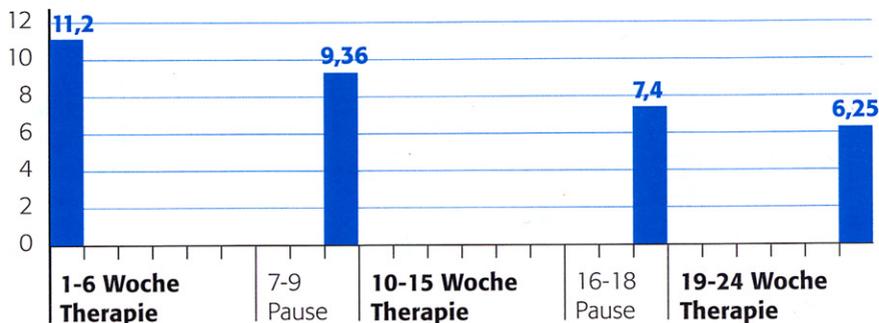
Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung

Die Ergebnisse einer über 26 Wochen bei 1 289 Gonarthrose-Patienten durchgeführten Anwendungsbeobachtung mit intermittierender oral-medikamentöser Behandlung (drei mal sechs Wochen Applikation des Wirkstoffes mit jeweils dreiwöchiger Einnahmepause) zeigten - in der Kombination mit der konventionellen OA-Therapie - eine Besserung von Schmerz und Beweglichkeit, insbesondere bei der Dosis von 1 500 mg pro Tag (Abbildung „Symptomatische Besserung (Lequesne) bei intermittierender Behandlung mit Glucosamin (Anwendungsbeobachtung“)), aber auch bei nur 750 mg pro Tag. Gleichzeitig bestand eine gute Verträglichkeit. Die Behandlung der Patienten erfolgte im Schnitt fünf Jahre nach der Erstdiagnose; durch die medikamentöse Therapie konnte auch in diesem Krankheitsstadium eine Symptomverbesserung erreicht werden (Marx et al., 2005).

Symptomatische Besserung (Lequesne) bei intermittierender Behandlung mit Glucosamin (Anwendungsbeobachtung)

Dona 200-S Beobachtungsstudie:

Lequesne Index (Punkte) Subgruppe 1 500 mg Glucosaminsulfat täglich



Internationale Vergleichsstudien zur GS-Therapie

GUIDE-Studie

Am ACR-Kongress 2005 wurde eine doppelblinde, randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte, multizentrische Studie mit 318 Patienten vorgestellt (Glucosamine unum in die efficacy - GUIDE study), in der die tägliche Einmal-Applikation von D-Glucosaminsulfat (1 500 mg kristallines Glucosaminsulfat, Fa. Rottapharm) im Rahmen einer 6-monatigen Behandlung mit Paracetamol bzw. Placebo verglichen wurde. Die Verbesserung der Symptomatik in der GS-Gruppe unterschied sich statistisch signifikant von der unter Placebo; gegenüber den Paracetamol-Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Herrero-Beaumont et al., 2005).

GAIT-Studie

Ebenfalls auf diesem ACR-Kongress wurde eine vom NIH gesponserte randomisierte, doppelblinde, aktiv und placebokontrollierte Multicenter-Studie (Glucosamine arthritis intervention trial - GAIT) mit einer Therapiedauer von 24 Wochen vorgestellt: 1583 Patienten im Alter über 40 Jahre und einer Arthrose-Symptomatik seit mindestens 6 Monaten wurden eingeschlossen. Evaluiert wurde die Wirksamkeit von Glucosamin-HCl (500 mg/3x pro die), Chondroitin-Sulfat (400 mg/3x pro die), einer Kombination aus beiden Substanzen, Celecoxib (200 mg/die) sowie Placebo bei einer hohen Escape-Medikation von bis zu 4g/die Paracetamol. Für die Kombinations-Medikation konnte in einer sekundären Subgruppenanalyse bei mittelgradiger bis schwerer Symptomatik eine statistisch signifikant bessere Symptomreduktion (70 %) gezeigt werden (Subgruppenanalyse; WOMAC-Score; Clegg et al., 2006). Alle Therapiemodalitäten zeigten keinen signifikanten Unterschied in der primären Zielvariable (20 %ige Symptombesserung gegenüber Studienbeginn). Die Placeborate von > 60 % war sehr hoch.

Die wenigen, hochwertigen, auf die Symptomatik der Kniegelenkarthrose ausgerichteten, randomisierten und kontrollierten Studien wurden im Rahmen von Meta-Analysen und Cochrane-Reviews beurteilt. Dabei wurde mit dem höchsten Evidenzgrad festgestellt, dass Glucosamin im Vergleich zu Placebo bei der Kniegelenkarthrose in der Kurzzeittherapie besser wirksam ist als Placebo (Förster, 2001; Towheed et al., 2005).

Kausale Behandlungsmöglichkeiten?

Arthrosen sind unter pathologisch-anatomischen und morphologischen Aspekten nicht heilbar; vorrangiges Therapieziel ist die Bekämpfung der führenden klinischen Symptomatik (Schmerz und Funktionsstörung). Wünschenswert wäre die Möglichkeit der Hemmung der Progredienz. Glucosaminsulfat zeigt in den beiden prospektiven 3-Jahres-Studien (Reginster et al., 2001 und Pavelka et al., 2002) nicht nur einen Symptom-modifizierenden Effekt über den Behandlungszeitraum. Es ergeben sich Hinweise auf mögliche strukturmodifizierende Eigenschaften der Substanz bei Vorliegen degenerativer Veränderungen. Diese Hinweise sollten weiter überprüft werden (Reginster, 2004; Grifka und Müller-Ladner, 2004).

In einer ersten klinischen Langzeitstudie über drei Jahre (Reginster et al., 2001) wurde als primäre Zielvariable die radiologische Progression der Kniegelenkarthrose gemessen an der Abnahme der Höhe des Gelenkspalts gewählt. Sekundäre Zielvariable war die Prüfung der Wirksamkeit in Bezug auf die Symptomatik. Das Studiendesign war randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert angelegt.

212 Patienten mit gesicherter Gonarthrose mit einem mittleren Alter von 66 Jahren wurden randomisiert und doppelblind der oralen Behandlung mit einmal täglich 1 500 mg Glucosaminsulfat oder Placebo über 3 Jahre zugewiesen. Der Anteil an Frauen betrug 76 %. Bei der Aufnahme in die Studie sowie nach einem und drei Jahren wurden anteroposteriore Röntgenaufnahmen beider Kniegelenke unter Belastung in vollständiger Streckstellung mit standardisierten Verfahren für die Positionierung der Patienten und die Röntgentechnik angefertigt. Das Kniegelenk, das bei der Aufnahme in die Studie die schmalste Gelenkspaltbreite (GSB) aufwies, wurde als „Signal“-Gelenk bezeichnet. Der primäre Endpunkt für die Strukturmodifikation war die Verschmälerung des Gelenkspalts, gemessen anhand einer digitalen Bildanalyse der Gesamtgelenkspaltbreite, während der Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC; Version VA 3.0) den Endpunkt für die Verbesserung der Symptomatik darstellte.

Die Ergebnisse zeigten in den beiden Gruppen zu je 106 Patienten, die hinsichtlich der demographischen und klinischen Merkmale vergleichbar waren, dass die mit Placebo behandelten Patienten eine mittlere fortschreitende Gelenkspaltverschmälerung (GSV) von 0,31 mm (95 % KI 4,8 bis 0,31 mm) aufwiesen (Per Protocol und Intent-to-Treat Population), gemessen anhand der letzten Veränderungen nach 3 Jahren, während in der Glucosaminsulfat-Gruppe im Mittel keine GSV auftraten. In der Glucosaminsulfat-Gruppe kam es in der ITT-Population zu einer Änderung von -0,06 mm und in der PP-Population von +0,07 mm ($p = 0,043$ bzw. $p = 0,038$ im Vergleich zu Placebo).

Es wird derzeit in der wissenschaftlichen Welt kontrovers darüber diskutiert, ob eine Veränderung der Gelenkspaltbreite um 0.31 mm (gemessen in Streckstellung des Kniegelenkes) eine relevante Strukturmodifikation darstellt, wie dies die Autoren der Studie schlussfolgern.

Glucosaminsulfat führte unabhängig von den radiologischen Veränderungen der Gelenkspaltweite zu einer Symptomlinderung. Es liegt also eine derzeit nicht erklärbare Entkopplung der Verbesserung der klinischen Symptomatik und der struktureller Schädigung des Gelenkes vor. Unter Placebo verschlechterten sich die Symptome unabhängig von der Ausgangs-Gelenkspaltbreite. Zwischen den Beschwerden der Patienten und den Veränderungen ihrer Gelenkstruktur bestand nur eine geringe Korrelation. Dieses Phänomen wurde auch in anderen Studien beobachtet (Dieppe et al., 1997). In dieser prospektiven placebokontrollierten 3-jährigen Studie wurde zum ersten Mal der Versuch unternommen aufzuzeigen, dass ein Medikament die radiologische Progression der strukturellen Veränderungen bei Gonarthrose verlangsamen kann.

Die Autoren der Studie folgern aus ihren Ergebnissen, dass Glucosaminsulfat bei der Arthrose ein krankheits-modifizierendes Medikament sein könnte.

Eine zweite doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Langzeitstudie mit vergleichbarem Design und Zielsetzung wurde von Pavelka et al. (2002) durchgeführt. Studienziel war erneut die Prüfung der Wirkung von Glucosaminsulfat auf die Progression der strukturellen Veränderungen und die Symptome bei der Arthrose des Kniegelenks über einen Zeitraum von 3 Jahren.

202 Patienten mit Gonarthrose (mittleres Alter 62 Jahre, 78 % Frauen) wurden mit einmal täglich 1 500 mg Glucosaminsulfat oder Placebo über 3 Jahre behandelt. Bei der Aufnahme in die Studie sowie nach einem und drei Jahren wurden anteroposteriore Röntgenaufnahmen beider Kniegelenke unter Belastung in vollständiger Streckstellung mit standardisierten Verfahren für die Positionierung der Patienten und die Röntgentechnik durchgeführt. Das Kniegelenk mit der schmalsten Gelenkspaltbreite bei der Aufnahme in die Studie wurde als „Signal“-Gelenk bezeichnet. Primärer Endpunkt war die Verschmälerung des Gelenkspalts, gemessen anhand einer visuellen Untersuchung an der schmalsten Stelle, während der Lequesne-Index den primären Endpunkt für die Verbesserung der Symptomatik darstellte.

Beide Gruppen mit 101 Patienten waren hinsichtlich der demographischen und Krankheitsmerkmale vergleichbar. Der radiologische Gelenkspalt wurde jährlich gemessen (Tabelle „Kumulative Gelenkspaltverschmälerung im Verlauf der drei Jahre“).

**Kumulative Gelenkspaltverschmälerung (mm, 95 % Konfidenzintervall)
im Verlauf der drei Jahre (ITT-Auswertung)**

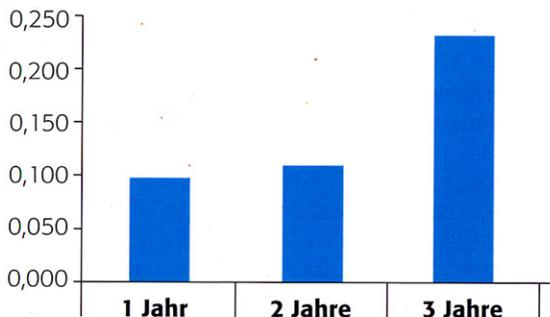
Jahr	Placebo Gruppe (n=101)	Glucosaminsulfat Gruppe (n=101)	P Value
1	-0,04 (-0,12 bis 0,03)	0,05 (-0,007 bis 0,12)	0,049
2	-0,08 (-0,14 bis 0,02)	0,03 (-0,05 bis 0,11)	0,030
3	-0,19 (-0,29 bis 0,09)	0,04 (-0,06 bis 0,14)	0,001

Der Unterschied der Änderung (Abbildung „Differenz der Verschmälerung des Kniegelenkspaltes“) zwischen beiden Gruppen betrug nach 3 Jahren 0,23 mm (95 % KI 0,09 bis 0,37). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,01$).

Nach Ansicht der Autoren wurden in dieser Studie die Ergebnisse der Reginster-Studie bestätigt.

Differenz der Verschmälerung des Kniegelenkspaltes (Glucosamin vs. Placebo) über 3 Jahre

Differenz (mm)



Eine Re-Evaluation fünf Jahre nach Abschluss dieser Studie zeigte einen geringeren Anteil notwendiger operativer gelenkersetzender Eingriffe unter den Verum- gegenüber den Placebo-Patienten (Pavelka, 2004).

Bruyere et al. (2004) haben im Rahmen einer Sekundäranalyse die Subgruppe der postmenopausalen Frauen aus beiden Langzeitstudien auch in Bezug auf die strukturelle Progression (GSV) ausgewertet. Die Ergebnisse entsprechen dem Resultat für die Gesamtpopulation beider Studien.

WIRKSUBSTANZ CHONDROITINSULFAT

Chondroitinsulfat (ChS) - das Na-Salz des Chondroitins - liegt als Mischung von Chondroitin-4- und Chondroitin-6-sulfat vor und ist ein Bestandteil des hyalinen Gelenkknorpels. Biochemische, pharmakokinetische und -dynamische Aspekte der oralen Behandlung mit ChS wurden ausgiebig untersucht (Conte et al., 1995; Ronca et al., 1998). Seit vielen Jahren zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen eingesetzt, ist es mittlerweile in einer Vielzahl von Ländern als Arzneimittel bzw. als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich.

Einige ältere, randomisierte kontrollierte klinische Studien liegen vor, die die symptomatische Wirksamkeit von ChS belegen, sie genügen in Design und Durchführung heutigen Anforderungen nicht mehr (Förster, 2000).

Darüber hinaus gibt es aktuellere Studien (Uebelhart et al., 2004; Michel et al., 2005), Reviews und Meta-Analysen (McAlindon et al., 2000; Richy et al., 2003), die die Basis der Evidenz der Wirksamkeit und die Rationale für den therapeutischen Einsatz von ChS verbreitern.

Uebelhart und Mitarbeiter (2004) konnten bei 120 Gonarthrose-Patienten, die innerhalb eines Jahres Beobachtungsdauer zweimal über 3 Monate mit 800 mg ChS täglich behandelt worden waren, eine signifikant bessere Symptom-modifizierende Wirkung im Sinne einer Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung von ChS im Vergleich zu Placebo aufzeigen (36 % vs. 23 %). Die radiologische Messung der Gelenkspaltweite ergab Hinweise auf einen Struktur-modifizierenden Effekt (Keine Abnahme unter ChS, Abnahme des Gelenkspaltes unter Placebo).

Michel und Mitarbeiter (2005) untersuchten im Rahmen einer randomisierten doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie bei 300 Patienten mit Kniegelenkarthrose, die über zwei Jahre mit 800 mg ChS täglich behandelt worden waren, inwieweit durch die Therapie ein Verlust des Gelenkknorpels, radiologisch überprüft, verhindert werden konnte.

Während nach Ablauf der zwei Jahre Behandlungs- und Beobachtungsdauer symptomatisch kein Unterschied zwischen ChS und Placebo gesehen werden konnte, gab es hinsichtlich der Verzögerung der Gelenkspaltverengung einen signifikanten Unterschied zwischen ChS und Placebo. Die Autoren gaben an, dass dieser mögliche Struktur-modifizierende Effekt von ChS weitergehend zu untersuchen sowie in weiteren Studien zu bestätigen sei.

Die auf dem ARC-Kongress 2005 vorgestellte und kurz darauf publizierte randomisierte Studie (GAIT study; Clegg et al., 2006) untersuchte die symptomatische Wirksamkeit von Glucosamin, ChS und der Kombination im Verlauf einer Applikation über 24 Wochen: 1 583 Patienten im Alter über 40 Jahre und einer Arthrose-Symptomatik seit mindestens 6 Monaten erhielten entweder Glucosamin-HCl (500 mg/3x pro die), Chondroitin-Sulfat (400 mg/3x pro die), die Kombination aus beiden Substanzen, Celecoxib (200 mg/die) oder Placebo bei einer hohen Escape-Medikation von bis zu 4g/die Paracetamol. Weder GS noch ChS noch ihre Kombination waren wirksam in der Gesamtgruppe der Patienten, eine explorative Subgruppenanalyse der Kombination bei Patienten mit moderater bis schwerer Gonarthrose zeigte für die Kombinationsbehandlung eine statistisch signifikante Überlegenheit zu Placebo, so dass die Autoren schlossen, die Kombinationstherapie könne Symptom-modifizierend wirksam sein (Clegg et al., 2006).

FAZIT

In der medikamentös-symptomatischen Behandlung der Arthrose werden SYSADOA wie Glucosaminsulfat (oral) und Hyaluronsäure (intraartikulär) eingesetzt. Chondroitinsulfat findet in Deutschland lediglich als Nahrungsergänzungsmittel Anwendung. Weitere Arzneimittel wie Homöopathika, Phytotherapeutika, Vitamin E usw. stehen im Rahmen der alternativen Medizin bei vielen Patienten teilweise zwar hoch im Kurs, sollten aber aufgrund mangelnder Wissenschaftlichkeit (und damit auch mangelnder Wirtschaftlichkeit) allenfalls ergänzend eingesetzt werden.

Für das Nahrungsergänzungsmittel Chondroitinsulfat wird eine kurzfristige Symptom-modifizierende Aktivität diskutiert. Für Glucosaminsulfat liegen über den Nachweis der kurzfristigen Symptom-modifizierenden Wirkung klinische Ergebnisse vor, die von den Autoren der Studien im Sinne der Hemmung bzw. der Verminderung des Fortschreitens der Knorpeldegeneration interpretiert werden.

Für Glucosaminsulfat besteht aufgrund der Studien die Empfehlung einer täglichen oralen Applikation von 1 500 mg (drei Einzeldosen à 500 mg) über einen Zeitraum von bis zu sechs Wochen. Indikation sind die symptomatische leichte bis mittelschwere Gonarthrose. Von einzelnen Autoren/Operateuren wird eine Einnahme in der frühen Phase nach gelenk-sanierenden operativen Eingriffen (arthroskopische Gelenklavage bzw. Gelenktoilette, Mikrofrakturierung u. a.) empfohlen. Ergebnisse kontrollierter Studien liegen zu dieser Indikation bisher nicht vor.

Eine Kontraindikation für die orale Einnahme von Glucosaminsulfat besteht - aufgrund fehlender Daten zum Risiko - lediglich in der Schwangerschaft und in der Stillzeit.

LITERATUR

- ACR (American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis): Guidelines Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee; update 2000. *Arthr. Rheum.* 43 (2000) 1905 – 1915
- Bach, G. L.; K. K. Förster: Medikamentöse Therapie (der Arthrose): Nur symptomatische oder auch kausale Behandlung? *Dt. Z. Sportmed.* 54 (2003) 199 - 204
- Bassleer, C.; L. C. Rovati; P. Franchimont: Glucosamine sulfate stimulates proteoglycan production in human chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* (1998); 6: 427–34
- Buckland-Wright J. C.; F. Wolfe; R. J. Ward; N. Flowers; C. Hayne: Substantial superiority of semiflexed (MTP) views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study, without fluoroscopy, of standing extended, semiflexed (MTP), and schuss views. *J Rheumatol* (1999) 26: 2664–74
- Bruyere, O.; K. Pavelka; L. C. Rovati; R. Deroisy; M. Olejarova; J. Gatterova; G. Giacobelli; J.-Y. Reginster: Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause*, Vol. 11, 138 No. 2, (2004) 138-143
- Clegg, D.O.; D.J. Reda; C.L. Harris; M.A. Klein; J.R. O'Dell; et al.: Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 354 (2006) 795-808
- Conte, A.; N.Volpi; L. Palmieri; I. Bahous; G. Ronca: Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with Chondroitin Sulfate. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 45 II (1995) 918 – 925
- Dieppe P.A.; J. Cushnaghan; L. Shepstone: The Bristol "OA500" Study: progression of osteoarthritis (OA) over 3 years and the relationship between clinical and radiographic changes at the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage* (1997); 5: 87–97
- Dodge, G. R.; D. F. Hawkins; S. A. Jimenez: Modulation of aggrecan, MMP1, and MMP3 production by glucosamine sulfate in cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 42 (1999) (suppl): 253
- Förster, K.K.: Drug treatment of osteoarthritis: Clinical aspects. In: Grifka J, Ogilvie-Harris DJ (Hrsg.): „Osteoarthritis Fundamentals and Strategies for Joint-Preserving Treatment“. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (2000) 66-81.
- Förster, K. K.: Glucosaminsulfat im Licht der Evidenz-basierenden Medizin. *Pharma-aktuell* 2 (2001) 36 – 37
- Förster, K. K.; G. L. Bach: Aspekte der medikamentösen Arthrosetherapie im höheren Lebensalter. *Arthr. Rheum.* 24 (2004) 48 - 53
- Förster, K. K.; J. Heisel: Medikamentöse Behandlungsstrategien und „Chondroprotektion“ bei Knorpelschäden – Update 2004. *Orth. Prax.* 40 (2004) 550 - 556
- Grifka, J.; U. Müller-Ladner: Medikamentöse Therapie bei Arthrose. *Aktueller Stand. Orthopäde* 33 (2004) 809 - 815
- Herrero-Beaumont G.; J.A. Román; M.C. Trabado; F.J. Blanco; P. Benito; et al.: Effects Of glucosamine sulfate on 6-month control of knee osteoarthritis symptoms vs. placebo and acetaminophen: Results from the glucosamine unum in die efficacy (GUIDE) trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9 Suppl): S460

- Largo R.; Alvarez-Soria M. A.; Díez-Ortego I.; Calvo E.; Sánchez-Pernaute O.; Egidio J.; Herrero-Beaumont G.: Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF- κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cart* (2003) 11, 290-298
- Lequesne, M. G.: The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 24 (1997) 779 – 781
- Lequesne, M. G.; C. Merry; M. Samson; P. Gerard: Indexes of Severity for Osteoarthritis of the Hip and Knee. *Scand J Rheumatology (Suppl.65)* (1987) 85-89
- Marx, U.; T. Kausch; K. K. Förster: Langzeittherapie der Gonarthrose mit D-Glucosaminsulfat (dona® 200-S Dragees) – eine offene, multizentrische Anwendungsbeobachtung zur intermittierenden Therapie. *Orth. Prax.* 41 (2005) 553 - 558
- McAlindon, T. E.; M. P. LaValley; J. P. Gulin; T. E. Felson: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. *JAMA* 283 (2000) 1469 - 1475
- Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Mignon E, Bruhlmann P, Uebelhart D.: Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteo-arthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(3): 779-786.
- Müller-Falßbender H, Bach GL; Haase W, Rovati LC. Setnikar: Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* (1994) 2, 61-69
- Noack, W.; M. Fischer; K. K. Förster; L. C. Rovati; I. Setnikar: Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart.* 2 (1994) 51 – 59
- Pavelka, K.; J. Gatterova; M. Olejarova; S. Machacek; G. Giacomelli; L. C. Rovati: Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3-year randomized, placebo-controlled. Double-blind Study. *Arch. Int. Med.* 162 (2002) 2113 - 2123
- Pavelka, K.; J. Gatterova; M. Olejarova et al.: Glucosamine sulfate prevents total joint replacement in the long-term follow-up of knee osteoarthritis. *Arthr. Rheum.* 50 (Suppl.) (2004) 148
- Persiani, S.; E. Roda; L.C. Rovati; M. Locatelli; G. Giacomelli; A. Roda: Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *OsteoArthritis and Cartilage* (2005) 13, 1041-1049
- Pujalte, J. M. et al.: Double-blind-clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr. Med. Res. Opin.* 7 (1980) 110 - 114
- Reginster, J. Y.; R. Deroisy; L. C. Rovati; R. J. Lee; E. Lejeune; O. Bruyère; G. Giacomelli; Y. Henrotin; J. E. Dacre; C. Gossett: Long-term effects of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357 (2001) 251 - 256
- Reginster, J. Y.: Chondromodulation in 2003: dream or reality? *Rev. Med. Suisse Romande* 124 (2004) 85 - 87
- Reichelt, A.; K. K. Förster; M. Fischer; L. C. Rovati; I. Setnikar: Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 44 (1994) 75 - 80
- Reiter, S.: Evidenzbasierte Bewertung der symptomatischen Therapie von Glucosamin. *Z. Rheumatol.* 64 (2005) 456 - 466
- Richy, F.; O. Bruyère; O. Ethgen; M. Chucherat; Y. Henrotin; J. Y. Reginster: Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: A comprehensive meta-analysis. *Arch. Int. Med.* 163 (2003) 1514 – 1522
- Ronca, F.; L. Palmieri; P. Panicucci; G. Ronca: Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cart.* 6 Suppl A (1998) 14 - 21
- Rovati, L. C. et al.: The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: Current data and perspectives. *Osteoarthritis Cart.* 5 (Suppl. A) (1997) 72
- Sandy J. D.; D. Gamett; V. Thompson; C. Verscharen: Chondrocyte mediated catabolism of aggrecan: aggreganase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem J* (1998) 335: 59–66
- Setnikar, I.; R. Cereda; M. A. Pacini; L. Revel: Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 41 (I) 2 (1991) 157-161
- Setnikar, I.; L.C. Rovati: Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* (2001) 51 (II), 699-725
- Shikham A. R.; Alaaeddine N.; Lotz La Jolla M. K.: N-Acetylglucosamine prevents IL-1-Mediated activation of chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism* (1999) 42 (suppl. 9): S381
- Siebert, C. H.; A. Behra; B. Philipps; M. A. Kaufmann: Möglichkeiten und Grenzen der heutigen Knorpeltherapie. *Arthr. Rheum.* 48 (2005) 307 - 312
- Uebelhart D.; M. Malaise; R. Marcolongo; F. DeVathaire; M. Piperno; E. Mailloux; A. Fioravanti; L. Matoso; E. Vignon: Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cart.* 12 (2004) 269-276
- Towheed, T. E.; T.P. Anastassiades; B. Shea et al.: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 (2001) Oxford: Update Software.
- Towheed, T. E.; L. Maxwell; T. P. Anastassiades et al.: Glucosamine for treating osteoarthritis (cochrane Review). In: *The Cochrane Library* (2005)
- Wood D. D.; E. J. Ihrie; C. A. Dinarello; P. L. Cohen: Isolation of an Interleukin-1-like factor from human joint effusions. *Arthritis and Rheumatism* (1983) 26; 8, 975-983