

CONCEPT-Studie – ChONdroitin vs. CElecoxib vs. Placebo Trial

Chondroitinsulfat gleich wirksam wie Celecoxib bei Kniegelenkarthrose

An einem Satelliten-Symposium der Firma IBSA anlässlich des Jahreskongresses der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie Ende August in Interlaken wurden die Resultate von zwei neuen Studien mit Chondroitinsulfat vorgestellt, das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller gängigen medikamentösen Therapien erörtert und die Implikationen der neuen Daten für die Behandlung der Arthrose diskutiert.

Anfang 2010 revidierte die European Medicines Agency (EMA) die Guideline zur Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung der Arthrose (1). Verlangt wird seither für den Nachweis einer symptomatischen Wirkung nicht nur eine Placebo-Kontrolle, sondern auch ein Vergleich mit einer aktiven Substanz. Weitere Anforderungen sind: Schmerz und Funktion als ko-primäre Endpunkte sowie für SYSADOAs (SYmptomatic Slow-Acting Drugs in OsteoArthritis) – hierzu gehört auch Chondroitinsulfat – eine Studiendauer von 6 bis 12 Monaten. Ziel von CONCEPT (2), einer der beiden neuen Studien, war die Bestätigung der symptomatischen Wirksamkeit und der Sicherheit von Chondroitinsulfat in vollständiger Anlehnung an die revidierte EMA-Guideline. Als aktive Vergleichssubstanz diente Celecoxib, weil es am besten untersucht und von den Behörden als Goldstandard erachtet wird.

Reduziert die Schmerzen so stark wie Celecoxib...

CONCEPT ist eine multizentrische prospektive randomisierte doppelblinde *double-dummy* Phase-III-Studie. Drei der insgesamt 16 Studienzentren befanden sich in der Schweiz. Eines davon leitete Prof. Dr. med. Jean Dudler, Freiburg. Er präsentierte in Interlaken die neue Studie.

604 Patienten wurden auf drei Studienarme randomisiert. Jeder Patient erhielt während 6 Monaten täglich entweder 1 Tablette Condrosulf® 800mg + 1 Placebo von Celebrex®, 1 Placebo von Condrosulf® + 1 Kapsel Celebrex® 200mg oder 1 Placebo von Condrosulf® + 1 Placebo von Celebrex®. Bei Bedarf durften die Patienten zusätzlich bis zu 3g Paracetamol pro Tag einnehmen. Dieses war jeweils spätestens 10 Stunden vor den Kontrollvisiten abzusetzen. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten beider Geschlechter im Alter von ≥ 50 Jahren mit seit mindestens 6 Monaten bestehender symptomatischer Gonarthrose sowie Schmerzen von ≥ 50 mm auf der visuellen Analogskala (VAS) und einer Funktionsbeeinträchtigung gemäss Lequesne-Index von ≥ 7 . Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit gastrointestinalen oder kardiovaskulären Risiken. Ko-primäre Endpunkte der Studie waren die Veränderung der Schmerzen auf der VAS sowie die Veränderung der anhand des algo-funktionellen Lequesne-Indexes beurteilten Funktionsbeeinträchtigungen nach 6 Monaten. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren der MCII (Minimal Clinically Important Improvement), die kleinste Veränderung, die für den Patienten noch eine bedeutende Verbesserung darstellt (entspricht einer Schmerzreduktion von 20 mm auf der VAS), und der PASS (Patient Acceptable

Symptom State), das Höchstmass an Symptomen, das für den Patienten noch einer zufriedenstellenden Lebensqualität entspricht.

Die Randomisierung resultierte in drei Gruppen, die sich bei Studienbeginn in keinem relevanten Parameter unterschieden. Insbesondere gab es zu Beginn keine Unterschiede in Bezug auf die Parameter Alter, Geschlechtsverteilung, BMI, VAS und Lequesne-Index. Auch hinsichtlich der Anzahl Studienabbrüche und deren Gründe unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander.

Die Schmerzen nahmen über die 6 Monate in allen drei Studienarmen ab (Abb. 1). Dabei war die Schmerzreduktion unter Chondroitinsulfat und unter Celecoxib jedoch signifikant grösser als jene unter Placebo, während sich der geprüfte Wirkstoff und sein etablierter Komparator diesbezüglich nicht unterschieden (Abb. 1). Für die Verbesserung der Gelenkfunktion fand man qualitativ das genau gleiche Resultat (Abb. 2). Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte (Anteil Responder, die den MCII resp. den PASS erreichten) unterschieden sich die Chondroitinsulfat- und die Celecoxib-Gruppe nicht signifikant voneinander. Demgegenüber war beim MCII die Ansprechrate im Chondroitinsulfat-Arm und beim PASS im Chondroitinsulfat- (per protocol-Analyse) und im Celecoxib-Arm signifikant grösser als in der Placebo-Gruppe.

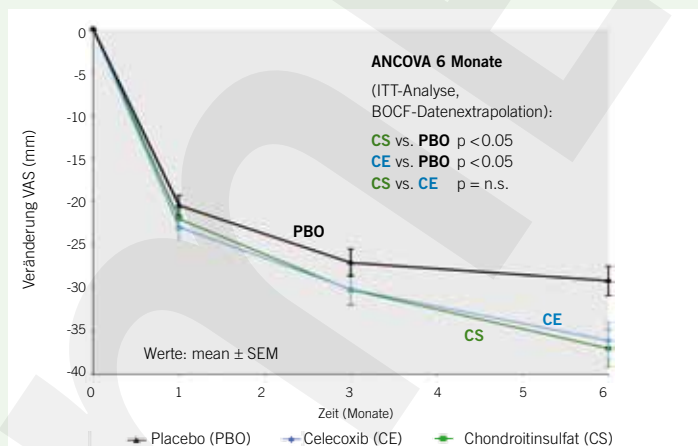


Abb. 1: Schmerzverlauf auf der VAS.

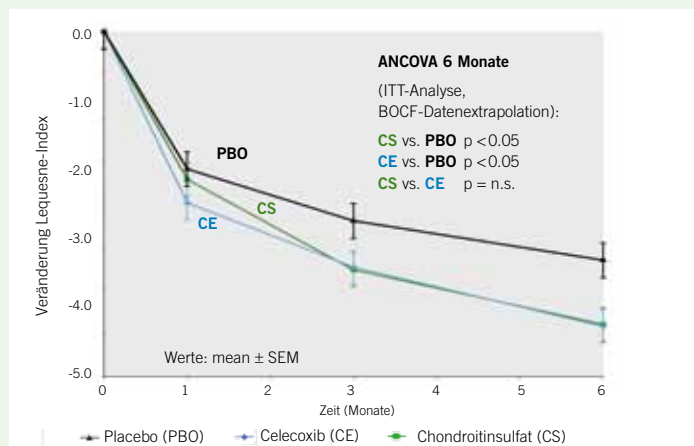


Abb. 2: Verlauf der anhand des Lequesne-Index beurteilten Funktionsbeeinträchtigung.

Unerwünschte Ereignisse traten selten auf und waren überwiegend belanglos. Bezüglich der Häufigkeit und Art gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Zu beachten ist, dass Patienten mit gastrointestinalen oder kardiovaskulären Risiken von der Studie ausgeschlossen waren. Zur Abschätzung der Risiken der untersuchten Wirkstoffe im klinischen Alltag stützt man sich daher besser auf die bekannten Pharmakovigilanz-Daten.

... und verlangsamt die Progression der Arthrose

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Pelletier, Montreal, präsentierte die 24 Month study on Structural changes in knee osteoarthritis Assessed by MRI with Chondroitin sulfate (MOSAIC) (3). Auch diese Studie verglich Chondroitinsulfat direkt mit Celecoxib. Primärer Endpunkt von MOSAIC war die mittels quantitativer Magnetresonanztomographie (qMRT) bestimmte Veränderung des Knorpelvolumens im lateralen Kompartiment des Kniegelenkes über 24 Monate. Zu den sekundären Endpunkten gehörten u.a. das Knorpelvolumen des ganzen Kniegelenkes, das Ausmass der Knochenmarkläsionen und die Dicke der Synovialmembran, die alle ebenfalls mittels qMRT quantifiziert wurden, und klinisch das Vorhandensein einer Gelenkschwellung und/oder eines Ergusses sowie die mittels WOMAC-Index beurteilten Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen.

An der Studie, deren Resultate erstmalig an der Jahresversammlung 2015 des American College of Rheumatology vorgestellt wurden (3), nahmen 194 Patienten mit symptomatischer Gonarthrose teil. Sie wurden auf zwei Gruppen randomisiert und erhielten über 24 Monate einmal täglich entweder Chondroitinsulfat oder Celecoxib (200mg). Bei Bedarf durften sie zudem pro Tag bis zu 3g Paracetamol (Reservemedikation) zu sich nehmen. Patienten mit gastrointestinalen oder kardiovaskulären Risiken oder solche mit einer chronischen Leber- oder Nierenerkrankung waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Analyse der qMRI-Daten zeigte, dass der Verlust an Knorpelvolumen unter Chondroitinsulfat signifikant geringer ist als unter Celecoxib. Klinisch waren Chondroitinsulfat und Cele-

coxib einander über den ganzen Zeitraum von 24 Monaten ebenbürtig, d.h. sie reduzierten die Schmerzen (VAS und WOMAC pain-Subscore) und die Funktionsbeeinträchtigung (WOMAC total- und WOMAC function-Score) sowie die Anzahl Patienten mit geschwellenem Knie oder Erguss in gleichem Ausmass.

Unerwünschte Ereignisse traten selten und in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig auf und waren im grossen Ganzen von leichter Natur. Dabei ist erneut zu berücksichtigen, dass Patienten mit gastrointestinalen oder kardiovaskulären Risiken oder chronischen Leber- oder Nierenerkrankungen von der Studie ausgeschlossen waren.

Fazit: Chondroitinsulfat ist Celecoxib in Bezug auf die Reduktion des Verlustes an Knorpelvolumen signifikant überlegen und in Bezug auf die Verringerung der Symptome, beurteilt anhand der Parameter Schmerzen, Funktionsbeeinträchtigung, Gelenkschwellung und Erguss, ebenbürtig.

Verschreibungspflichtiges Chondroitinsulfat: Medikamentöse Erstlinien- und Basistherapie zur Behandlung der Arthrose

Abschliessend bewertete **Prof. Dr. med. Beat A. Michel**, Zürich und Bad Ragaz, das Nutzen-Risiko-Verhältnis der wichtigsten medika-

mentösen Arthrosetherapien. Dabei ging er auch auf den 2014 von der European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) vorgeschlagenen Algorithmus zur Behandlung der Gonarthrose ein (4). Dieser empfiehlt verschreibungspflichtiges Chondroitinsulfat und/oder verschreibungspflichtiges Glucosaminsulfat (in der Schweiz nicht als Arzneimittel erhältlich) als medikamentöse Erstlinien- und Basistherapie, während Paracetamol – die medikamentöse Erstlinientherapie in älteren Guidelines – neu der Stellenwert der Reservemedikation bei Bedarf zukommt. Erst bei andauernder oder schwerer Symptomatik sollte medikamentös intensiver therapiert werden. Einer kontinuierlichen Einnahme von Paracetamol steht die ESCEO kritisch gegenüber. 2016 aktualisierten die Autoren den Evidenz-basierten Therapiealgorithmus unter Berücksichtigung von Real Life-Daten (5) und nahmen nunmehr gänzlich Abstand von einer anhaltenden Behandlung mit Paracetamol. Die Resultate von CONCEPT und MOSAIC rechtfertigen ihre Empfehlung, eine Gonarthrose medikamentös initial und kontinuierlich mit Chondroitinsulfat (und Paracetamol bei Bedarf) zu behandeln.

Take Home Messages

- Chondroitinsulfat (Condrosulf®) ist Placebo hinsichtlich Schmerzreduktion und Verbesserung der Kniegelenkfunktion signifikant überlegen. Die Unterschiede zwischen den beiden sind klinisch relevant.
- Chondroitinsulfat reduziert den Schmerz und verbessert die Funktion bei Gonarthrose gleich gut wie Celecoxib.
- Chondroitinsulfat reduziert den Verlust an Knorpel. Es verfügt also über eine strukturerhaltende Wirkung, die einen Zusatznutzen darstellt. Condrosulf® ist das bisher einzige in der Schweiz zugelassene Arzneimittel, für das ein solcher Zusatznutzen nachgewiesen wurde.
- Da sich Chondroitinsulfate – eine Substanzklasse und nicht ein einziges, exakt definiertes Molekül – in ihrer chemischen Struktur unterscheiden können, lassen sich die mit dem in Condrosulf® enthaltenen Chondroitinsulfat erzielten Studienresultate nicht auf andere Chondroitinsulfate, z. B. solche in Nahrungsergänzungsmitteln übertragen.
- Der ESCEO-Therapiealgorithmus zur Behandlung der Gonarthrose empfiehlt Chondroitinsulfate, die als verschreibungspflichtige Arzneimittel registriert sind, als medikamentöse Erstlinien- und Basistherapie.

Literatur:

1. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medical products used in the treatment of osteoarthritis. CPMP/EWP/784/97 Rev. 1. London, January 20, 2010.
2. Reginster JY et al. Dudler J (Speaker), on behalf of the CONCEPT Investigation Group. Prescription chondroitin sulfate reduces pain and improves function in knee osteoarthritis as well as celecoxib and significantly better than placebo – the ChONdroitin vs CElecoxib vs Placebo Trial (CONCEPT). Michel BA (Chair): What should be our preferred pharmaceutical long-term treatment of knee osteoarthritis? IBSA Satellite Symposium held at the Annual Congress 2016 of the Swiss Society of Rheumatology, August 25, 2016, Interlaken, Switzerland.
3. Pelletier JP et al. In a two-year double blind randomized controlled multicenter study, chondroitin sulfate was significantly superior to celecoxib at reducing cartilage loss with similar efficacy at reducing disease symptoms in knee osteoarthritis patients. Arthritis Rheumatol 2015; 67(Suppl 10).
4. Bruyère O et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum 2014;44:253–63.
5. Bruyère O et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. Semin Arthritis Rheum 2016;45:S3–11.

IMPRESSUM

Berichterstattung und Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Quelle: Satellitensymposium der Firma IBSA Institut Biochimique SA, Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, Interlaken 25. August 2016

Unterstützt von

IBSA Institut Biochimique SA, Pambio-Noranco

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach



Interview mit Prof. Dr. med. Jean Dudler, Freiburg

«Versuchen wir es erst mit Chondroitinsulfat.»

? Professor Dudler, die Ergebnisse der CONCEPT-Studie wurden Anfang Juni am EULAR-Kongress erstmalig vorgestellt – was sagen Sie zu dieser Studie? Haben Sie die guten Resultate überrascht?

Ja, ich war in der Tat überrascht. Ich bin ein Rheumatologe, der sich primär mit entzündlichen Erkrankungen befasst und eher Polyarthritiden behandelt. Hier bestehen mit den Biologics gute Therapiemöglichkeiten. Aber als IBSA uns anbot, an der Studie mitzuarbeiten, fand ich es für unser Zentrum wichtig, auch Therapieoptionen für andere Gelenkerkrankungen erforschen zu können, und so nahmen wir an der Studie teil. Daneben fand ich die Fragestellung der Studie interessant. Häufig ist man in seiner Sichtweise eingeengt – man sieht, was man sehen möchte. Die Studienergebnisse überraschten mich schon. Die Tatsache, dass Condrosulf® ebenso wirksam ist wie Celecoxib, hatte ich nicht erwartet. Ich hatte mit einer guten Wirksamkeit von Chondroitinsulfat gerechnet, aber nicht mit denselben Behandlungsergebnissen für Condrosulf® und Celecoxib.

Als Leiter eines der Studienzentren kenne ich die Studie gut und kann klar sagen, dass Celecoxib und Condrosulf® hinsichtlich Reduktion der Schmerzen und Verbesserung der Gelenkfunktion dem Placebo nicht nur überlegen, sondern statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen sind. Die beiden aktiven Vergleichssubstanzen Celecoxib und Chondroitinsulfat waren in Bezug auf die für den Patienten in seinem Alltag wesentlichen Parameter Schmerz und Funktion des Kniegelenkes gleich wirksam. Sicher wurde die Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit von Condrosulf® zu beweisen. Aber eine solche Wirkung bei einer relevanten Anzahl von Patienten wirklich vorzufinden, ist beeindruckend.

? Werden die Studienergebnisse Ihr Verschreibungsverhalten beeinflussen oder sogar verändern?

Ich denke schon. Wir haben hier zwei Typen von Medikamenten, Condrosulf® und die NSAIDs (nicht-steroidale Antirheumatika), von denen Chondroitinsulfat zu Beginn der Therapie vielleicht weniger wirksam ist für eine oder zwei Wochen. Aber es besteht die Möglichkeit, diese Zeitspanne therapeutisch zu überbrücken. Nach 6 Monaten ist Chondroitin ebenso wirksam wie Celecoxib bezüglich Schmerzreduktion und Verbesserung der Gelenkfunktion – und das ist es, was der Patient möchte. Betrachtet man die Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung, so habe ich gegenüber Chondroitinsulfat überhaupt keine Bedenken. Auch gegenüber den Entzündungshemmern habe ich keine speziellen Vorbehalte,

aber sie sind, wie eine grosse Anzahl an Publikationen belegt, nicht ganz harmlos. Also, ja, ich werde Condrosulf® häufiger routinemässig einsetzen – als Erstbehandlung. Man könnte dem Patienten sagen: «Versuchen wir es erst mit Chondroitinsulfat. Sollte eine Besserung ausbleiben, können wir immer noch zu einem Entzündungshemmer wechseln.»

? Unter Praxisbedingungen – was erwarten Sie bezüglich Verträglichkeit und Sicherheit von Condrosulf®?

Condrosulf® hat praktisch keine Nebenwirkungen, so dass ich keine Vorbehalte oder Bedenken irgendwelcher Art gegenüber dem Einsatz in der Praxis habe. Die Wirksamkeit kann man, wie bei anderen Therapien auch, nicht garantieren, aber das Ausbleiben von Nebenwirkungen schon.

? Sollten alle Patienten, bei denen neu eine Arthrose im Anfangsstadium diagnostiziert wird, mit Condrosulf® behandelt werden?

Alle symptomatischen Patienten sollten behandelt werden. Der Schutzeffekt von Condrosulf® veranlasst mich nicht, jedem Patienten prophylaktisch die Einnahme von Chondroitinsulfat zu empfehlen. Wenn ein Patient jedoch an dem Punkt angelangt ist, an dem er sagt «Ich habe Schmerzen und bin in meiner Bewegung eingeschränkt», dann sollte dieser Patient meiner Meinung nach einen Therapieversuch mit Condrosulf® machen. Parallel zur medikamentösen Therapie sollte der Patient natürlich Gewicht verlieren und sich bewegen, Ziele, die jedoch meist schwierig erreichbar sind. Die erste Therapieoption ist daher für mich Condrosulf®, da es ebenso wirksam ist wie ein Entzündungshemmer, langfristig aber ein besseres Sicherheitsprofil aufweist.

? Glauben Sie, dass diese Daten einen Einfluss auf die zukünftigen Therapieempfehlungen haben werden?

Ich hoffe es, denn meiner Meinung nach stellen die CONCEPT-Studienergebnisse wichtige Daten dar. In den vergangenen Jahren wurde Arthrose mit Paracetamol und COX-Inhibitoren therapiert. Auch wenn ich annehme, meinen Patienten mit dieser Therapie nicht geschadet zu haben, so wird doch immer klarer, dass Condrosulf® die NSAIDs – wegen ihres schlechteren Sicherheitsprofils bei länger andauernder Therapie – als erste Therapiewahl ablösen wird.

? Eine Genfer Studie zeigte, dass Condrosulf® auch bei Fingergelenkarthrose dem Placebo hinsichtlich Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung signifikant überlegen ist (1). Denken Sie, dass die Resultate der CONCEPT- und

jener Studie auf alle Gelenke übertragen werden können?

Betrachtet man diese Frage unter dem Aspekt der «evidence-based medicine», so würde ich sie mit «nein» beantworten. Möchte man jedoch nur «evidence-based medicine» anwenden, so sollte man kein Rheumatologe sein und schon gar nicht Arthrose behandeln. Denn in dieser Fachrichtung gibt es selten ganz eindeutige Zusammenhänge zwischen Therapie und Wirkung. Ich denke, dass die CONCEPT-Studie zeigen konnte, dass bei einer symptomatischen Gonarthrose, einer Erkrankung, die sich dem Arzt häufig präsentiert, Chondroitinsulfat ebenso wirksam ist wie NSAIDs und Placebo überlegen.

Die Genfer Studie hatte keinen Vergleichsarm mit einem NSAID, zeigte jedoch für Chondroitinsulfat ebenfalls eine dem Placebo überlegene Wirkung. Aber eigentlich therapiere ich nicht mit Chondroitinsulfat, um ebenso wirksam wie eine andere Therapieoption oder dieser überlegen zu sein, sondern um die Symptome der Patienten zu verringern. Das Sicherheitsprofil und die Studiendaten sagen mir, dass es vernünftig ist, zuerst mit Chondroitinsulfat zu behandeln, auch wenn nicht zu allen Gelenken Studien vorliegen. Zudem handelt es sich um ein Medikament mit einem rationalen Preis. Sollte die angestrebte Wirkung ausbleiben, gibt es immer noch Alternativen.

? Welchen Stellenwert hat Paracetamol heute noch in der Therapie der Arthrose?

Ich denke Paracetamol behält einen wichtigen Platz in der Arthrosetherapie. Auch wenn viele neuere Daten gegen die Wirkung und Sicherheit von Paracetamol sprechen. – Vor nicht allzu langer Zeit wurden noch hohe Dosen bis 4g Paracetamol pro Tag als medikamentöse Erstlinientherapie empfohlen, was heute wegen deren geringer Wirksamkeit bei gleichzeitig hoher Toxizität natürlich nicht mehr zu rechtfertigen ist. Arthrose ist eine mit Schmerzen verbundene Erkrankung. Die Stärke dieser Schmerzen und der Bedarf an Schmerzlinderung variieren von Tag zu Tag. Patienten sollte eine «rescue therapy» angeboten werden als Ergänzung zur eigentlichen Therapie, die sie bei Bedarf anwenden können. Paracetamol betrachte ich als solche «rescue therapy». Ich bin der Meinung, dass es besser ist, von Zeit zu Zeit mit Paracetamol oder einem Entzündungshemmer zu therapieren – zusätzlich zu Chondroitinsulfat – als dass der Patient diese permanent zu sich nimmt.

Literatur:

1. Gabay C 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;63:3383–91.