

7. Chen AY, Bernet VJ, Carty S, et al. Surgical Affairs Committee of the American Thyroid Association. American Thyroid Association; Statement on optimal surgical management of goiter. *Thyroid* 2014; 24: 181–9
8. Testini M, Gurrado A, Avenia N, et al. Does mediastinal extension of the goiter increase morbidity of total thyroidectomy? A multicenter study of 19,662 patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2251–9
9. Pieracci FM, Fahey TJ 3rd. Substernal thyroidectomy is associated with increased morbidity and mortality as compared with conventional cervical thyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 1–7
10. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000; 24: 1335–41
11. Evidence Based Guidelines (EbM Guidelines). Schilddrüsenvergrößerung oder Schilddrüsenknoten. 2011. Artikel ID: ebd00452 (024.031)
12. Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 639–49
13. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 1–50



Knorpelnährstoffe bei Kniegelenksarthrose

Supplements for Cartilage Nutrition in Osteoarthritis of the Knee

Frage

Ist es sinnvoll, Patienten mit schmerzhafter Kniegelenksarthrose eine orale Therapie mit Knorpelnährstoffen zukommen zu lassen und wenn ja, mit welchen und wie lange?

Antwort

Ein Nutzen von oral eingenommenen Knorpelnährstoffen wie Chondroitin und Glucosamin bei Kniegelenksarthrose ist durch die derzeit verfügbare wissenschaftliche Evidenz nicht belegbar. Bestenfalls kann auf Basis von methodisch schwachen Studien eine „ex juvantibus“-Behandlung mit Chondroitin von bis zu sechs Monaten gerechtfertigt werden, deren Nutzen im Anschluss individuell beurteilt werden muss. Die Tatsache, dass der Wirkstoff auch sehr wenige Nebenwirkungen hervorruft, trägt zur Rechtfertigung eines solchen Vorgehens bei. An erster Stelle sollten für Patienten mit Kniegelenksarthrose jedoch vor allem allgemeine Maßnahmen wie Gewichtsabnahme, relative Schonung und gezielte Bewegungsübungen und -training stehen.

Question

Does it make sense to offer oral cartilage-nutrient-supplements to patients affected from painful knee osteoarthritis; and if so, with which substances and for how long?

Answer

An effectiveness of oral supplements of cartilage nutrition like chondroitin and glucosamine in the treatment of knee osteoarthritis has not been proven by the available scientific evidence. At best, methodologically weak studies justify an “ex-juvantibus” treatment with chondroitin for a period of up to 6 months; subsequently, the effect of such a treatment has to be evaluated individually. The fact that the substance causes only very few adverse effects justifies this kind of treatment. However, general measures such as weight loss, relative physical rest and targeted physical exercise and training should take first place in the management of knee osteoarthritis.

Hintergrund

Die Arthrose gilt weltweit als die häufigste Gelenkerkrankung des erwachsenen Menschen [1–4], wobei die Kniegelenksarthrose eine sehr häufige Lokalisation darstellt [5].

Lange wurde angenommen, dass die Arthrose ein normaler Alterungsprozess sei, wobei man zunehmend anerkennt, dass sie aus einem komplexen Zusammenspiel von multiplen Faktoren entsteht, welche Genetik, eine gestörte Integrität des Gelenkes, lokale Entzündung,

mechanische Krafteinwirkung und zelluläre sowie biochemische Prozesse umfassen [6]. Der vorwiegend von der Arthrose betroffene Teil des Gelenkes ist der Knorpel – also bradytrophes Gewebe mit eingeschränkter Fähigkeit zur Regeneration. Es stellt sich damit die Frage,

ob denn die orale Einnahme von Knorpelnährstoffen eine bereits bestehende Arthrose lindern bzw. aufhalten kann.

Alle oralen Behandlungsmaßnahmen gehen davon aus, dass der Knorpel wieder regeneriert und aufgebaut wird und dass ein hohes Angebot an Nährstoffen für den Knorpel stärkend wirken kann. Wir wollen im Folgenden nur der Frage nachgehen, die die Patienten am meisten interessiert, nämlich ob solche Therapien einen nachweisbaren Nutzen im Sinne von Schmerzreduktion und Erhalt der Gelenkfunktion haben.

Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Profitieren Patienten mit einer Kniegelenksarthrose (P) von einer oralen Therapie mit Knorpelnährstoffen (I) im Vergleich zu Patienten mit Kniegelenksarthrose, die keine Knorpelnährstoffe einnehmen (C), hinsichtlich des Erhalts der Gelenkfunktion und/oder einer Schmerzlinderung (O)?

Suchstrategie

- Leitliniensuche: OARSI (Osteoarthritis Research Society International), SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida, ISS), AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften), NVL (Nationale Versorgungsleitlinien), DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), NZGG (New Zealand Guidelines Group), NHMRC (National Health and Medical Research Council Australia), CMA Infobase (Canadian Medical Association), USPSTF (United States Preventive Services Task Force), NGC (National Guideline Clearinghouse), NICE (National Institute for Health and Care Excellence), EbM Guidelines (Evidence based Medicine Guidelines).
- Suche nach Reviews und Trials in sekundären Datenbanken: Cochrane Library, UpToDate.

Suchbegriffe

[[osteoarthritis OR arthrosis] AND knee] AND [glucosamin* OR chondroitin*].

Ergebnisse

Leitlinien

Es wurden einige Leitlinien gefunden, die zu Knorpelnährstoffen bei *Gonarthritis* Stellung nehmen und einige, welche sich auf die *Arthrose allgemein* beziehen:

- Die OARSI gibt in ihrer Leitlinie 2014 zur Gonarthrose (7) folgende Empfehlungen:
 - Zur Symptomlinderung seien die Effekte von Glucosamin und Chondroitin unklar und daher wird deren Gabe nicht empfohlen.
 - Zur Modifizierung der Krankheit seien beide Wirkstoffe ebenfalls nicht empfehlenswert. Begründung hierfür: Bezüglich Chondroitin bestand eine große Heterogenität der gefundenen randomisiert kontrollierten Studien und Metaanalysen, d.h. sowohl die Studienqualität, deren Methodik als auch deren Ergebnisse waren sehr unterschiedlich und widersprüchlich.
 - Bezüglich Glucosamin gab es in den herangezogenen Arbeiten ebenfalls eine hohe Heterogenität, lediglich niedrige gebündelte Effektstärken (also gesammelte Endpunkte in der Beurteilung eines Nutzens) sowie inkonsistente Ergebnisse zwischen industriegesponserten und unabhängigen Arbeiten in der zu erwartenden Ergebnisausrichtung.
- Das amerikanische NGC verweist auf seiner Homepage auf Empfehlungen des American College of Rheumatology von 2012 [8], die besagen, dass Nahrungsergänzungsmittel wie Glucosamin oder Chondroitin-Sulfat bei Gonarthrose nicht zu verwenden sind. Begründung ist auch hier die große Heterogenität der Studien und die niedrigen Effektgrößen – also der immer nur sehr geringe Nutzen – in den herangezogenen Arbeiten sowie auch ein Mangel an Präparaten, die von der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) geprüft und für die Indikation Arthrose zugelassen worden sind.
- NICE hat in seiner Leitlinie von 2014 [9] ausführlich alle bis zu diesem Zeitpunkt vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierten Studien in Bezug auf oral verabreichte Knorpelnährstoffe

bei Arthrose analysiert. Diese Arbeiten beziehen sich zu einem großen Teil auf Gonarthrose, aber eben auch auf Hüft- und Handgelenksarthrose. Die orale Gabe von Glucosamin und Chondroitin wird von NICE aus den oben schon genannten Gründen nicht empfohlen.

- Auch in den finnischen EbM-Guidelines gibt es keine klare Aussage zur Gonarthrose. In der Leitlinie zur Arthrose allgemein von 2014 [10] steht geschrieben, dass Glucosamin und Chondroitin bei einigen Patienten in Bezug auf Schmerzlinderung und Funktionseinschränkung wirksam sein könnten, aber dass die wissenschaftliche Evidenz dazu sehr widersprüchlich und die Methodik der Studien „schwach“ sei. Hier wird weiterhin gesagt, dass Nebenwirkungen dieser Substanzen aber selten auftreten.

In folgenden Leitlinien fanden sich keine Aussagen zum Thema: SNLG, AWMF, NVL, DEGAM, SIGN, NZGG, NHMRC, CMA Infobase und USPSTF.

Sekundäre Datenbanken

In der **Cochrane Database** finden sich folgende systematische Übersichtsarbeiten zum Thema:

- Nutzen einer **Chondroitin**-Therapie bei Arthrose allgemein [11]. Die Mehrzahl der inkludierten Studien befasste sich mit Gonarthrose, einige wenige aber auch mit Hüft- und Handgelenksarthrose. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich eine statistisch signifikante aber geringe *Linderung der Schmerzen* bei einer Therapie von bis zu sechs Monaten: Personen, die Chondroitin nahmen, hatten dann nur 18 Punkte auf einer Schmerz-Skala bis zu 100 Punkten; die Patienten, die Placebo erhielten, hatten 28 Punkte. Bei einer Therapiedauer von mehr als sechs Monaten war der Effekt nicht mehr statistisch signifikant. Bezüglich der Kombination von *Schmerzlinderung und Funktionseinschränkung* nach dem Index von Lequesne (dieser integriert Schmerz und Funktion bei Arthrose) zeigte sich Chondroitin in Kurzzeittherapie statistisch signifikant besser als Placebo: Bis zum Zeitpunkt von sechs Monaten erreichten Personen, die Chondroitin nahmen, auf der 24 Punkte umfassen-

den Skala (24 = am schlechtesten) nur 5 Punkte. Patienten, die Placebo nahmen, hatten hingegen noch 7 Punkte. Ein weiteres Ergebnis dieser Cochrane-Arbeit ist, dass in den eingeschlossenen Studien Nebenwirkungen bei einer Chondroitintherapie selten auftreten. Die Arbeit diente unter anderem als Grundlage für die Formulierung der EbM-Guideline (NB einer aktualisierten Untereinheit dieser Guideline von 2016 [12]).

Kombinationspräparate von Chondroitin mit Glucosamin oder anderen Zusatzstoffen zeigten im Vergleich zu Placebo und anderen Wirkstoffen statistisch signifikante, wenn auch geringe Effekte bei der Schmerzlinderung, nicht aber bei *Funktionserhalt* des Gelenkes.

- Die Effektivität von **Glucosamin** bei Arthrose allgemein [13] ist schwieriger darzustellen. In dieser Arbeit wurden 25 randomisiert kontrollierte Studien inkludiert, welche insgesamt Glucosamin dem Placebo gegenüber als überlegen nachweisen: Betrachtet man alle, also auch die methodisch schlechten Studien, dann ergibt sich in Bezug auf den Schmerz unter Placebo eine Verbesserung um 7 und unter Galactosamin um 10 Punkte auf einer Skala mit 100 Punkten insgesamt. Betrachtet man hingegen nur die Studien von hoher Qualität, so zeigt sich kein Unterschied. In Bezug auf die Funktionseinschränkung zeigten die Studien mit hoher Qualität auf einer der angewendeten Skalen dafür eine signifikante Verbesserung, auf einer anderen keinerlei Effekt im Vergleich zur Placebogabe. Diese Arbeit diente unter anderem auch als Grundlage für die Formulierung der Empfehlungen der OARSI, des American College of Rheumatology, der NICE Leitlinie und der EbM Guideline.

In **UpToDate** gibt es einen eigenständigen aktuellen Review zur initialen Pharmakotherapie der Arthrose [14], in dem auch Glucosamin und Chondroitin besprochen werden. Hiernach sollten diese Substanzen aufgrund der unzureichenden Evidenz für einen klinisch relevanten Benefit nicht eingesetzt werden. Diejenigen Patienten, die

eine Einnahme aber wünschen, sollten Chondroitin für einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten einnehmen. Bei individuell adäquater Symptomlinderung sei auch die Fortsetzung der Therapie gerechtfertigt. Die Grundlage für diese Aussage bildeten unter anderem auch die oben genannten Cochrane Reviews [13] sowie andere Einzelstudien.

Kommentar

Obwohl sich unsere Frage auf die Kniegelenksarthrose bezieht, wollen wir angesichts der Tatsache, dass die gefundenen Quellen sich eben nicht einheitlich nur auf Gonarthrose beziehen, unsere Antwort in Bezug auf die Arthrose allgemein formulieren.

Die orale Einnahme von Glucosamin und Chondroitin bei Arthrose wird wissenschaftlich kontrovers gesehen. Grund dafür ist, dass die Studienlage sowohl in Bezug auf die Methodik, insbesondere die Studiengröße, die Patientenselektion und gewählte Outcome-Parameter, als auch in Bezug auf die Ergebnisse nicht zufriedenstellend und zwischen den Studien widersprüchlich ist.

Chondroitin alleine und als Kombinationspräparat mit Glucosamin könnte jedoch für eine Einnahmedauer von bis zu sechs Monaten einen gewissen Verbesserungseffekt von Schmerzen und Funktionseinschränkung der Gelenke bringen. Angesichts der Tatsache, dass nur sehr selten Nebenwirkungen (und wenn, dann harmlose) auftreten, könnte man Patienten, die sich eine orale Knorpelnährstofftherapie bei Arthrose wünschen, zu einer Einnahme eines solchen Präparates raten.

Da Glucosamin aus Muscheln und Krustentieren gewonnen wird, ist allerdings Patienten mit einer Allergie auf Schalen- und Krustentiere von einem Kombinationspräparat, das Glucosamin enthält, abzuraten.

Abschließend ist zu sagen, dass Patienten mit Arthrose an erster Stelle natürlich auch allgemeine Maßnahmen wie Gewichtsabnahme, relative Schonung und gezielte Bewegungsübungen und -training näherzubringen und anzuraten sind.

September 2016

Anna Vögele

für das EbM-Team Südtiroler Akademie für Allgemeinmedizin (SAKAM), Bozen

Literatur

1. Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 1-28
2. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1343-55
3. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-99
4. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003; 81: 646-56
5. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, et al. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESOR-DIG study. *J Rheumatol* 2006; 33: 2507-13
6. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997; 350: 503-8
7. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363-88
8. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 465-74
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Osteoarthritis: care and management. London: NICE, 2014 (CG177)
10. Evidence-Based Medicine Guidelines (EBM Guidelines). Osteoarthritis. 2014. Artikel ID evd07488 (000.000)
11. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD005614
12. Evidence-Based Medicine Guidelines (EBM Guidelines). Evidence summary: Chondroitin for osteoarthritis. Duodecim Medical Publications Ltd: Helsinki; 2016
13. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (2): CD002946
14. Kalunian CK. UpToDate. Initial pharmacologic therapy of osteoarthritis. UpToDate Inc.; 2016 (Topic 5501 Version 28.0)