

Irrungen und Wirrungen bei einer kontroversen Arthrotherapie

Peter Jüni^{a, b}, Sven Trelle^{a, b}, Eveline Nuesch^{a, b}, Anne W. Rutjes^a, Rebekka Sterchi^a, Stephan Reichenbach^{a, c}

^a Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, ^b CTU Bern, Inselspital, ^c Klinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital

Ungewöhnliches muss vorgefallen sein, wenn eine Pharmafirma mit juristischem Beistand die Antwort auf einen Beitrag in einer medizinischen Fortbildungszeitschrift in der gleichen Ausgabe wie der Originalbeitrag ([2], siehe Seite 461 in diesem Heft) einfordert und diese Antwort fast gleich lang ist wie der Originalbeitrag. In seiner Einleitung moniert der für Chondroitin zuständige Produktmanager von IBSA, Dr. Andreas G. Helg, dass der Artikel nichts Neues präsentiert. In der Tat ist das «Swiss Medical Forum» eine Fortbildungszeitschrift, in der gewöhnlich keine neuen Daten publiziert werden. Vielmehr haben wir von der Leitungsgruppe des Nationalen Forschungsprogramms NFP 53 den Auftrag erhalten, einen didaktisch ansprechenden Beitrag abzufassen, welcher einen Teil unserer Arbeit zusammenfasst. Auch Helg präsentiert übrigens keine neuen Argumente, er bezieht sich im Wesentlichen auf eine durch ihn verfasste elektronische Replik auf der Webseite von «Annals of Internal Medicine» zu unserer Originalarbeit [3], welche entgegen den Angaben von Helg von den Herausgebern der Zeitschrift nicht als Letter to the Editor publiziert und entsprechend auch nicht in Medline indiziert wurde. Im Folgenden unsere Replik auf die wesentlichen Punkte seitens IBSA:

Helg moniert, dass wir die Nachbeobachtungsdauer der eingeschlossenen Studien zu Chondroitin [3] nicht beachtet, nur zwischen Kurz- und Langzeitstudien unterschieden und willkürlich einen Grenzwert von 6 Monaten gewählt hätten, um zwischen kurzer und langer Beobachtungsdauer zu unterscheiden. Dieser Grenzwert wurde von uns in Unkenntnis der Daten *a priori* präspezifiziert und widerspiegelt das Konzept von PD Dr. Daniel Uebelhardt, der für IBSA beratend tätig ist. Dieses besagt, dass ein Therapieeffekt nach einer 3-monatigen Therapiedauer nachzuweisen sei und dieser Effekt unter Umständen nach Therapieabsetzung noch für einige Monate anhalte [4]. Im Gegensatz zur Behauptung und in Widerspruch zu den Regressionsanalysen, die von Helg durchgeführt wurden, haben wir, wie in der Originalpublikation nachzulesen, sowohl die Beobachtungs- wie auch die Behandlungsdauer als kontinuierliche Variable mittels Meta-Regression untersucht und für eine Assoziation keine Hinweise gefunden [3]. In einer sich im Druck befindenden Netzwerk-Meta-Analyse fanden wir zudem zu keinem von 8 Zeitpunkten – 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monate oder mehr – einen klinisch relevanten Effekt von Chondroitin im Vergleich zu Placebo. Der Effekt von Chondroitin ist demnach über die Zeit homogen, klinisch leider immer irrelevant. Der durch Helg vorgeschlagene Grenzwert zur Unterscheidung von Kurz-

und Langzeitstudien von 12 Monaten ist *post hoc* und unserer Ansicht nach durch die Absicht getrieben, eine symptomatische Wirkung von Chondroitin nachzuweisen. Entgegen dem Konzept von Helg ist in unserer klinischen Erfahrung der Spontanverlauf der Arthrose gekennzeichnet durch eine über die Zeit wellenförmige Zu- und Abnahme der Schmerzintensität, mit langfristig tendenziell zunehmender mittlerer Schmerzintensität [5]. Der postulierte Schmerzverlauf unter Chondroitin lässt sich in der Folge mit dem Spontanverlauf der Arthrose erklären.

Die Literatursuche der hier diskutierten Meta-Analyse [3] basiert auf einer fortlaufenden, seit bald 14 Jahren andauernden Suche randomisierter Studien, in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Paul A. Dieppe in Bristol durchgeführt, mit repetitiven Kontakten zu Arthroseexperten und Trialists seit 1997. Unsere Suchen scheinen komplett – immerhin hat uns Helg nicht dafür kritisiert, dass wir einzelne Studien nicht gefunden haben. Bereits vor Jahren haben wir begonnen, bei Arthrostudien fehlende Information zu Schmerzintensität einzuholen, so geschehen zum Beispiel bei der Studie von Uebelhart et al. [6], welche keinen statistisch signifikanten Unterschied von Chondroitin gegenüber Placebo gezeigt hat und nur als Abstract publiziert wurde. Leider hat uns Uebelhart die Daten zu Schmerzintensität nicht überlassen, und wir konnten diese «Nullstudie» nicht in unsere Meta-Analyse einschliessen, was zu einem Publikationsbias führt.

Lücken in der Publikation der Methodologie einer Studie verweisen auf methodische Schwächen [7]. Es liegt in der Verantwortung der Autoren, sich an die Qualitätsstandards der Publikation randomisierter Studien zu halten, wie erstmals 1994 [8] und letztmals 2010 publiziert [9]. Da die systematische Befragung von Autoren zur Qualität bereits publizierter Studien die Gefahr einer nachträglichen Beschönigung birgt, stützen wir unsere Beurteilung der methodologischen Qualität, wie viele andere Gruppen auch, auf publizierte Information. Interessanterweise zitiert Helg die Studie von Mazières et al. [10], die zum Zeitpunkt der Publikation unserer Arbeit nur als Abstract vorlag und die wir hinsichtlich Geheimhaltung der Randomisierung richtigerweise als unklar klassifizierten. Auch nach Durchsicht der vollen Publikation halten wir an dieser Klassifikation fest. Dieser Punkt ist somit hinfällig.

Helg interpretiert die Trichtergrafik für Chondroitin vollkommen richtig: Die Kegelachse entspricht im Fall von Chondroitin tatsächlich der Nulllinie, weil Chondroitin bezüglich Schmerzreduktion unwirksam scheint. Bei wirksamen Therapien würde die Kegel-

achse jedoch in einiger Entfernung der Nulllinie verlaufen und einen klinisch relevanten Effekt suggerieren.

Fazit

Wir halten an den Resultaten und Schlussfolgerungen unserer Meta-Analyse vollumfänglich fest und taxieren Helgs wiederholte Bemühungen, uns zu diskreditieren, unter der Rubrik, dass «nicht sein kann, was nicht sein darf» (Christian Morgenstern).

Die wichtigste Botschaft

Chondroitin ist bei Arthrose wahrscheinlich unwirksam. Eine internationale Vereinigung zur Erforschung der Arthrose kommt zum gleichen Befund [11]. Der Befund deckt sich mit der klinischen Erfahrung von tausenden von Ärztinnen und Ärzten in der Schweiz und weltweit, welche dieses Präparat nicht mehr oder nur noch mit Zurückhaltung einsetzen. Unsere Patientinnen und Patienten sind dafür dankbar.

Korrespondenz:

Prof. Peter Jüni
Abteilungsleiter
Institut für Sozial- und Präventivmedizin
Universität Bern
Finkenhubelweg 11
CH-3012 Bern
juni@ispm.unibe.ch

Literatur

- 1 Helg A. Irrungen und Wirrungen bei Metaanalysen. *Schweiz Med Forum*. 2010;10(26–27):464–6.
- 2 Jüni P, Trelle S, Nüesch E, Rutjes AW, Sterchi R, Reichenbach S. Irrungen und Wirrungen bei der Erforschung von Arthrosetherapien. *Schweiz Med Forum*. 2010;10(26–27):461–3.
- 3 Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Burgi E, Burgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):580–90.
- 4 Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16 Suppl 3:S19–21.
- 5 Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis – an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(4):415–22.
- 6 Uebelhart D, Knusel O, Theiler R. Efficacy and tolerability of oral avian chondroitin sulfate in painful knee osteoarthritis. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999;129:1174.
- 7 Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995;273(5):408–12.
- 8 A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. *JAMA*. 1994;272(24):1926–31.
- 9 Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. *Ann Intern Med*. 2010;152(11):726–32.
- 10 Mazieres B, Hucher M, Zaim M, Garnerio P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):639–45.
- 11 Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):476–99.