

**Národný ústav reumatických chorôb**  
(Slowakisches Institut für Rheumaerkrankungen)  
Nábřeží I. Krasku 4, 921 12 Piešťany  
Tel.: +421 33 7969111, Fax: +421 33 7721192  
E-Mail: stancik@nurch.sk

## **Placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Colafit in der Behandlung von Patienten mit schmerzhafter Osteoarthritis des Kniegelenks**

### **Bericht zur klinischen Studie**

Osteoarthritis (OA) ist die weltweit häufigste Gelenkerkrankung, deren Auftreten sich mit zunehmendem Alter erhöht. Betroffen sind vor allem die kleinen Gelenke der Hände, die lasttragenden Gelenke (Knie- und Hüftgelenk) sowie die Wirbelsäule. Osteoarthritis ist nicht nur eine Erkrankung des Knorpels, sondern des gesamten Gelenkes. Neben der Synovialflüssigkeit und dem Subchondralknochen befällt sie auch den Meniskus, die Bänder, die Gelenkkapsel und die Muskeln. Der allmähliche Verlust des Gelenkknorpels und die Veränderungen der umgebenden Gelenkstruktur führen zu klinischen Symptomen wie morgendlicher Steifheit, Startschmerz, Schmerzen bei Bewegung und Ruhe, Gelenkdeformationen, allmählichem Funktionsverlust und schließlich zur Invalidität des Patienten.

Die am häufigsten gegen OA eingesetzten Medikamente sind Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika, welche in erster Linie den Schmerz dämpfen. Im Laufe der vergangenen zehn Jahre setzen sich mehr und mehr die sog. SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteo-Arthritis) durch. Dies sind langsam wirkende symptomatische OA-Medikamente wie z.B. Glukosamin, Chondroitinsulphat und Hyaluronan. Diese Medikamente können einen erhöhten Verlust an Glykosaminglykanen ausgleichen, können den Knorpelabbau aufhalten und wirken gleichzeitig analgetisch. Bei OA gehen jedoch nicht nur Glykosaminglykane und Proteoglykane verloren, sondern auch Kollagen, ein Grundbestandteil von Bindegewebe.

Colafit ist ein biologisches Präparat, das aus den Achillessehnen von Rindern gewonnenes reines kristallines Kollagen enthält. Dieses Präparat ist zurzeit als begleitendes Nahrungsergänzungsmittel bei der Behandlung von Arthrose eingetragen. Der grundlegende Unterschied zwischen Colafit und den üblichen Gelatinepräparaten ist, dass Colafit natives, nichtdenaturiertes Kollagen enthält, während die erwähnten Gelatinepräparate Kollagen in denaturierter Form enthalten. Studien haben wiederholt gezeigt, dass natives Kollagen nicht nur den Verlust von Kollagen im betroffenen Gelenk ausgleicht, sondern darüber hinaus eine entzündungshemmende Wirkung hat.

Unsere vorangegangene offene klinische Studie mit Colafit bei OA des Knie- und Hüftgelenks hat gezeigt, dass Osteoarthritis mit Colafit wirksam behandelt werden kann. Ziel dieser randomisierten, placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudie war die Bewertung der Wirksamkeit und der Gefährlosigkeit von Colafit bei der Behandlung einer schmerzhaften OA des Kniegelenks.

## Patienten und Methoden

Die Studie wurde in zwei Untersuchungszentren durchgeführt: im Národný ústav reumatických chorôb (Slowakischen Institut für Rheumaerkrankungen) in Piešťany und in der Orthopädiestation des F.-D.-Roosevelt-Krankenhauses in Banská Bystrica. An der Studie nahmen 58 Patienten mit schmerzhafter OA des Kniegelenks teil (29 in der Placebogruppe und 29 in der mit Colafit behandelten Gruppe), welche die radiographischen Kriterien nach Kellgren in den Stadien 2 und 3 erfüllten. Nach einer einwöchigen Reinigungsphase, in der Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika ausgeschwemmt wurden, begannen die Patienten mit der Einnahme von Colafit (8 mg reinem lyophilisiertem Kollagen in Kapselform) oder einem Placebo. Die Patienten wurden zu Beginn der Behandlung, nach drei Monaten sowie nach einem weiteren Monat nach Beendigung der Behandlung beobachtet. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde nach den international empfohlenen Kriterien beurteilt, in diesem Fall nach dem WOMAC-Index (Western Ontario and McMaster Universities Index), der die Schmerzintensität in Ruhelage und bei Belastung, die Steifheit und die Fähigkeit beurteilt, normale Alltagstätigkeiten zu meistern, sowie nach den VAS-Punktwerten zur Erfassung der Schmerzintensität auf einer visuellen Analogskala von 100 mm. Zu Beginn der Behandlung wurden die Patienten von einem Arzt untersucht, genau über die Durchführung der Studie informiert und bestätigten ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie durch ihre Unterschrift. Die Ausschlusskriterien waren: entzündliche Rheumatische Erkrankungen, septische Arthritis, Gicht, Diabetes, die intraartikuläre Applizierung von Glukokortikoiden oder Hyaluronan innerhalb der letzten drei Monate sowie abnormale Nieren- und Lebertests. Bisher verwendete Arzneimittel und die Ätiologie der Krankheit wurden festgehalten. Im Verlauf der Behandlung mit Colafit war zur Schmerzdämpfung die Einnahme von 4 g Paracetamol täglich erlaubt. Nebenwirkungen sowie im Verlauf der Behandlung eingenommene Medikamente wurden schriftlich fixiert. Den Patienten standen folgende Kriterien zur Beurteilung der Wirkung der Behandlung zur Verfügung: hervorragend, gut, mittelmäßig und unbefriedigend.

Zur Messung der Serumkonzentration des Ligamentum-transversum-Fragments des Knochenskollagens vom Typ 1 CrossLaps® wurde das Gerät ELISA der Firma IDS aus Dänemark eingesetzt.

Zur statistischen Analyse der Ergebnisse diente die Methode ANOVA. Der Wert  $p < 0,05$  galt dabei bei allen Vergleichen als Grenze der statistischen Bedeutsamkeit.

## Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen die Wirksamkeit der Behandlung mit Colafit, die in der signifikanten Reduktion des WOMAC-Wertes und des VAS-Punktwertes nach drei Monaten im Vergleich zu den Basiswerten vom Beginn der Behandlung zum Ausdruck kommt. Die Wirkung der Behandlung hielt auch noch einen Monat nach der letzten Verabreichung von Colafit an. Die Behandlung mit Colafit verminderte den WOMAC-Gesamtwert nach drei Monaten um 38% im Vergleich zu 10% in der Placebogruppe. Nach einem weiteren Monat ohne Behandlung betrug der Rückgang in der Colafit-Gruppe 37%, in der Placebogruppe 8% (Abb. 1). Die Behandlung mit Colafit bewirkte eine Verminderung des VAS-Punktwertes nach drei Monaten um 41%, in der Placebogruppe um 13%. Nach einem weiteren Monat ohne Behandlung betrug der Rückgang in der Colafit-Gruppe 37%, in der Placebogruppe 11% (Abb. 2). Die Senkung des WOMAC-Indexes wie auch des VAS-Punktwertes war in der Colafit-Gruppe gegenüber den Ausgangsdaten vom Beginn der Studie äußerst signifikant.

( $p < 0,001$ ), und das sowohl nach drei Behandlungsmonaten als auch nach einem weiteren Monat ohne Behandlung. Der Rückgang in der Placebogruppe war dagegen nicht signifikant. Es wurden keine durch die Behandlung hervorgerufenen unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Die Patienten bewerteten die Behandlung mit Colafit wesentlich besser als die Behandlung mit dem Placebo (Abb. 3). Eine parallele Behandlung mit Paracetamol wurde in der Colafit-Gruppe bei 2 Patienten (in einer geeigneten Dosierung von 600 mg/ Tag im Verlauf von 2 Wochen) und in der Placebogruppe bei 5 Patienten (in einer geeigneten Dosierung von 600 mg/ Tag im Verlauf von 1-2 Wochen) verzeichnet.

Die Serumkonzentration CrossLaps® verminderte sich in der Colafit-Gruppe stärker (0,57 gegenüber 0,47 ng/ ml) als in der Placebogruppe (0,58 gegenüber 0,54 ng/ ml), der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

#### Der relative WOMAC-Wert (in % des Ausgangswertes)

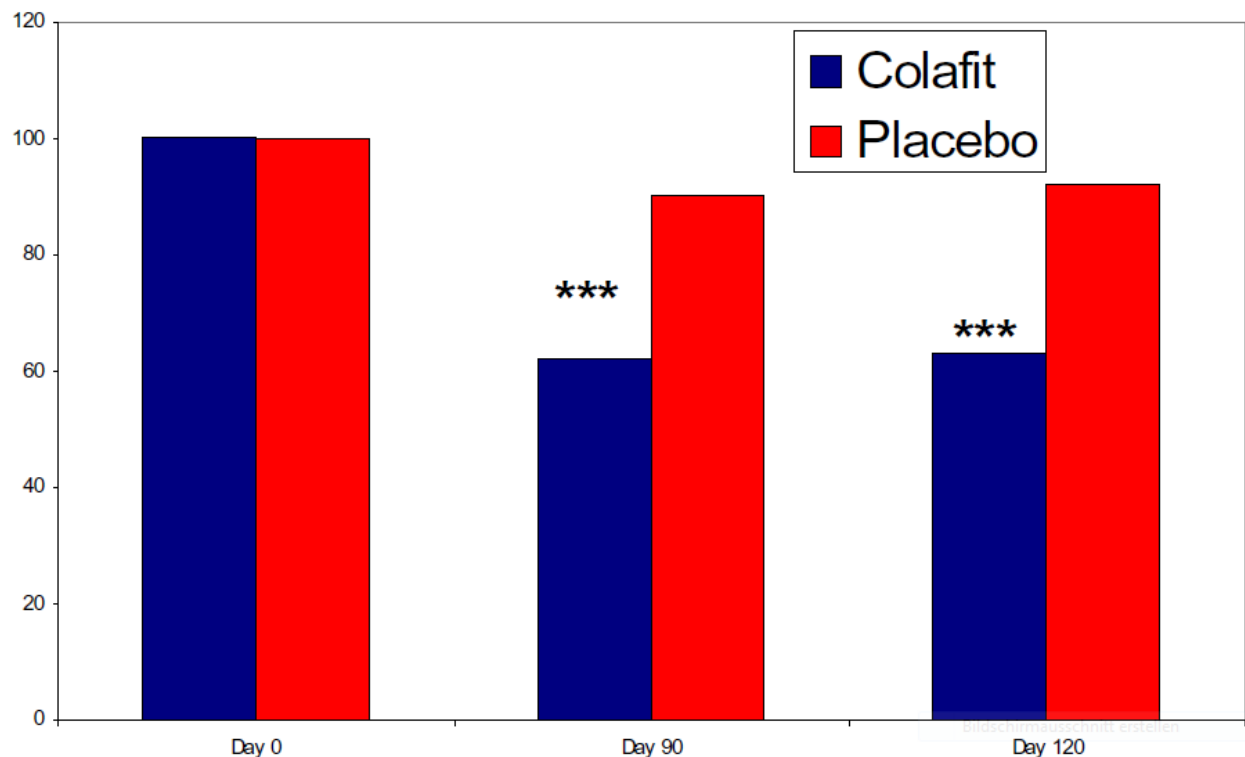


Abb. 1 \*\*\*Signifikanter Unterschied gegenüber dem Basiswert vom Beginn der Behandlung,  $p < 0,001$ .

### Der relative VAS-Wert (in % des Ausgangswertes)

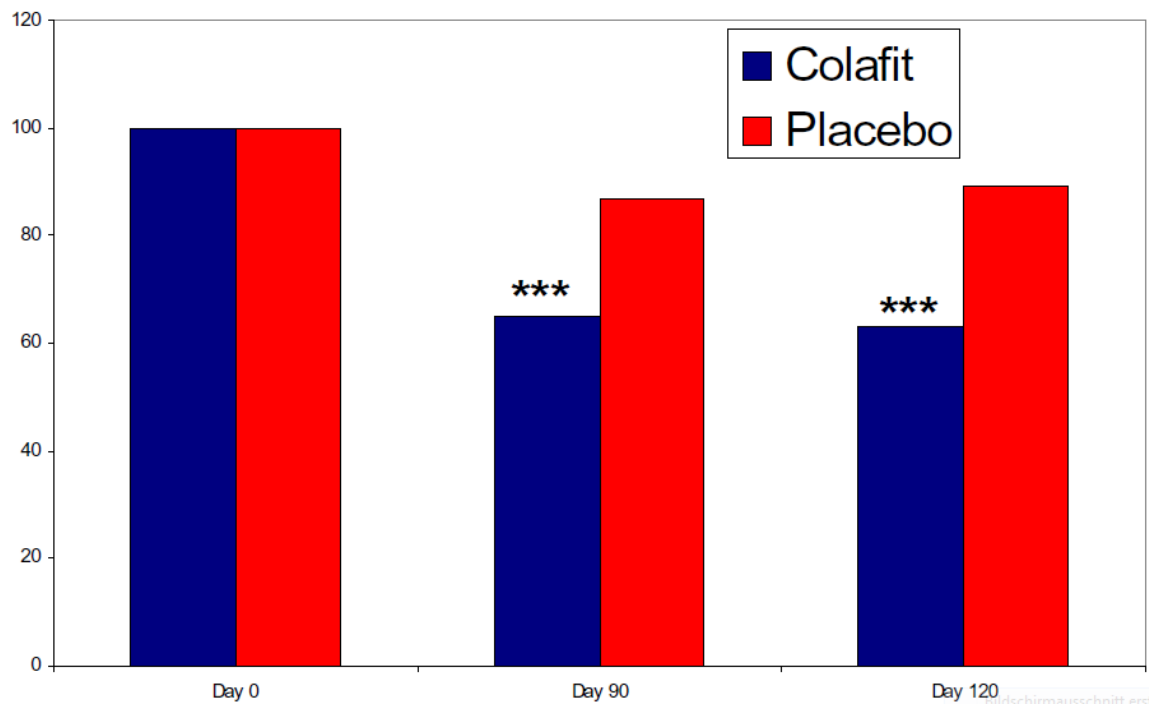
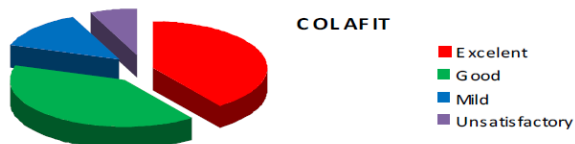


Abb. 2 \*\*\*Signifikanter Unterschied gegenüber dem Basiswert vom Beginn der Behandlung,  $p < 0,001$ .

### Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung durch die Patienten

#### COLAFIT

Hervorragend 40%  
Gut 40%  
Mittelmäßig 13,3%  
Unbefriedigend 6,7%



#### PLACEBO

Hervorragend 17,8%  
Gut 28,6%  
Mittelmäßig 28,6%  
Unbefriedigend 25%

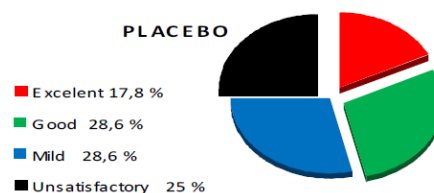


Abb. 3 Beurteilung der Wirksamkeit durch die Patienten.

## Schluss

- Die Behandlung mit Colafit brachte bei Patienten mit schmerzhafter Osteoarthritis des Kniegelenkes eine bedeutende Besserung des klinischen Befundes mit sich.
- Gegenüber den Basiswerten war der WOMAC-Index nach drei Behandlungsmonaten äußerst signifikant gesunken, wobei dieser Rückgang auch noch nach einem weiteren Monat ohne Behandlung erhalten blieb (Rückgang gegenüber den Basiswerten  $p < 0,001$ ).
- Der Rückgang des WOMAC-Indexes in der Placebogruppe war nicht signifikant.
- Der Rückgang des VAS-Wertes war in der Gruppe der drei Monate lang mit Colafit behandelten Patienten ebenfalls äußerst signifikant, wobei dieser Effekt auch noch einen weiteren Monat ohne Behandlung anhielt ( $p < 0,001$ ).
- Die Verträglichkeit von Colafit war hervorragend und die meisten Patienten beurteilten die Behandlung mit Colafit als gut oder hervorragend.
- Während der Behandlung mit Colafit wurden keine von der Behandlung hervorgerufenen unerwünschten Nebenwirkungen bemerkt.
- Die Serumkonzentration CrossLaps® verminderte sich in der Colafit-Gruppe stärker als in der Placebogruppe; dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Leitung der Studie: MUDr. R. Stančík, CSc

Mitarbeiter: MUDr. J. Zvarka  
MUDr. M. Hlaváč  
MUDr. V. Kubinec

Piešťany, den 14.12.2009.

MUDr. Roman Stančík, CSc

Národný ústav reumatických chorôb  
(Slowakisches Institut für Rheumaerkrankungen)  
921 12 Piešťany  
Krasku 4