

EULAR Kongress 2004 Berlin - Übersetzung aus Posterpräsentation

Wirkung von intramuskulärem Natrium-Ribonucleinat (Osteochondrin® S) bei Kniegelenksarthrose: Identifizierung von Respondern und Non-Respondern

K.D. Rainsford¹, W.W. Bolten², K.-H. Schühlein³, A. Dempsey³, J. Schnitker⁴

¹ Biomedical Research Centre, Sheffield Hallam University, Sheffield, United Kingdom, ² Rheumatologie, Klaus-Miehlke-Klinik, Wiesbaden,

³ Dyckerhoff-Pharma GmbH, Köln, ⁴ Institut für angewandte Statistik GmbH, Bielefeld, Deutschland

Studienziel

Bestimmung der Wirksamkeit von Osteochondrin® S (OST) verglichen mit Placebo (PLA) bei der Behandlung von Schmerz und Gelenksteifigkeit als Komponenten des WOMAC Index und anhand der Einnahme von Ibuprofen als Bedarfsmedikation zur Schmerzlinderung.

Studiendesign

Prospektive, multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie Phase III bei Patienten mit röntgenologisch gesicherter Arthrose des Knies (Gonarthrose). Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie:

- in mehr als der Hälfte der Tage in den vorangegangenen 2 Monaten Schmerzen im Knie hatten,
- 40-75 Jahre alt waren,
- WOMAC-Indices für SCHMERZ ≥ 200 als Summe der 5 Schmerz-Visuellen-Analog-Skalen (VAS) und GELENKSTEIFIGKEIT ≥ 80 als Summe der 2 Steifigkeits-VAS-Skalen hatten.

Methoden und Behandlungsplan

Die Studie wurde nach ICH GCP Richtlinien durchgeführt. Es wurden 168 Patienten in einem 2armigen Behandlungsplan in die Studie eingeschlossen.

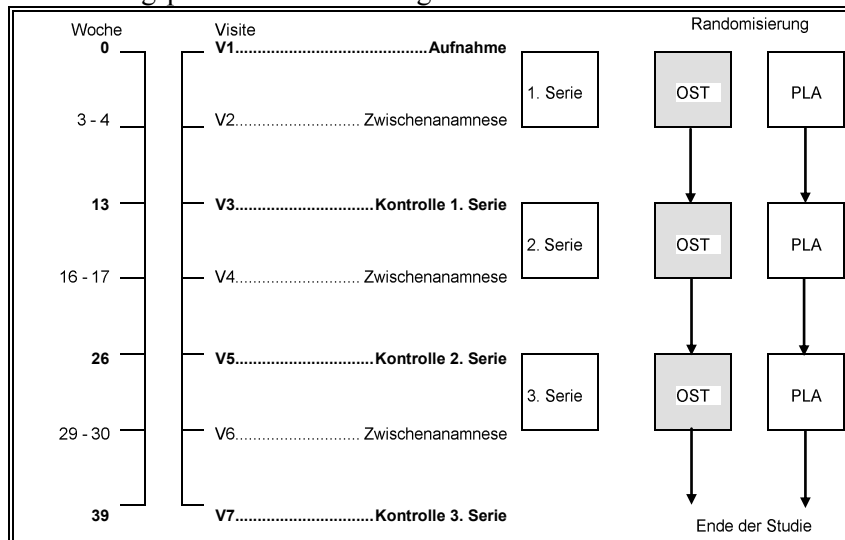


Abbildung 1: Flow Chart zur Behandlung und Beobachtung

Statistische Methoden

Primärer Zielparameter war die O'Brien Rangsumme der Änderungen gegenüber Baseline der Endpunkte Schmerz und Gelenksteifigkeit der WOMAC Dimensionen (Dougados, M. et al.) nach 3 Monaten und der Verbrauch der analgetischen / antiphlogistischen Bedarfsmedikation (Ibuprofen) in der Follow-up-Periode nach der 1. Serie.

Mit der kürzlichen Entwicklung von „Responder“ und „Non-Responder“

Kriterien gemäß OARSI (OsteoArthritis Research Society International) für Studien bei Arthrose (Dougados, M. et al.), wurden diese Kriterien auf die WOMAC Dimensionen Schmerz und Funktion wie folgt angewandt:

Für Skalen von 0 bis 100 wurden die Grenzen angewandt: starke Verbesserung der Schmerzen: ≥ 30 ; mäßige Verbesserung der Schmerzen: $10 < 30$, mäßige Verbesserung der Funktion: ≥ 20 .

Für die Bereiche 0-500 der WOMAC Dimension Schmerz bzw. 0-1700 der WOMAC Dimension Funktion ergeben sich somit die Grenzen: starke Verbesserung der Schmerzen: ≥ 150 ; mäßige Verbesserung der Schmerzen: $50 < 150$, mäßige Verbesserung der Funktion: ≥ 340 .

Für das Gesamturteil des Patienten musste zumindest eine mäßige Verbesserung vorliegen, repräsentiert durch die Bewertung „mäßig“, „gut“, „sehr gut“.

Die Responder wurden, mit Ausnahme des OARSI Responder Kriterium A, definiert als Verbesserung von $\geq 20\%$ für den WOMAC Gesamtindex und die einzelnen Dimensionen.

Ergebnisse

Tabelle 2 zeigt die Gesamtdaten für den WOMAC Index und die Dimensionen Schmerz, Gelenksteifigkeit und körperliche Funktion für Patienten, die die Behandlung mit PLA und OST abgeschlossen haben. Die Ergebnisse zeigen, dass ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen beiden Behandlungsgruppen sowohl für den WOMAC Index als auch die Schmerz- und Funktions Skalen, nicht aber für die Gelenksteifigkeits Skala besteht.

Variable	OST	PLA	U Test: p-Werte (einseitig)
Gesamt Index	-636,2	-506,7	p=0,0270
Schmerzskala	-146,3	-118,4	p=0,0426
Gelenksteifigkeitsskala	-60,3	-53,3	p=0,2012
Funktionsskala	-429,7	-335,1	p=0,0265

Tab. 2

Es wurde eine relativ hohe Verbesserungsrate in der Placebogruppe beobachtet.

Die Anwendung eines Responderkriteriums zur Unterscheidung von „Respondern“ und „Non-Respondern“ führte zu folgenden Ergebnissen für Responderraten (Tabelle 3):

Variable	OST	PLA	χ^2 Test	Regression
Gesamt Index	88,3%	65,0%	p=0,0013	p=0,0024
Schmerzskala	88,3%	70,0%	p=0,0067	p=0,0046
Gelenksteifigkeitsskala	90,0%	75,0%	p=0,0153	p=0,0204
Funktionsskala	85,0%	65,0%	p=0,0057	p=0,0075
OARSI Responder Rate	88,3%	71,7%	p=0,0113	p=0,0122

Tab. 3

Die Überlegenheit wurde anhand beider Methoden (χ^2 test, Regression) und allen 4 Variablen gleichzeitig gezeigt. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ im Full Analysis Set* bezüglich des OARSI Responder Kriterium. OST war PLA in der Wirkung überlegen, aber aufgrund hoher Placeboraten wurde die Überlegenheit in der Auswertung mit Responderkriterien deutlicher.

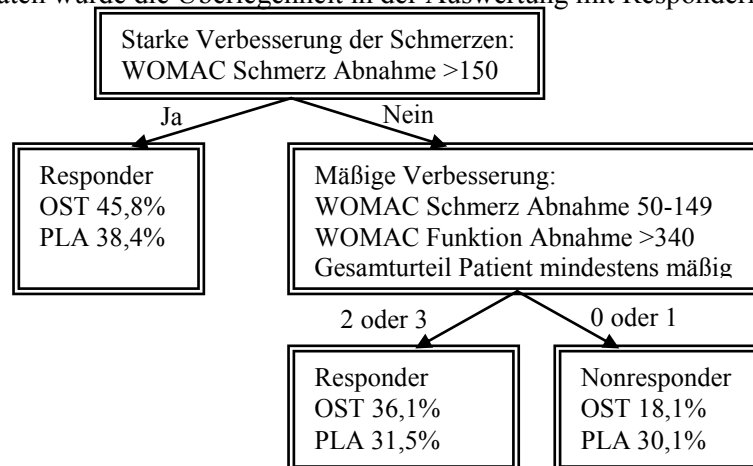


Abbildung 2: Responder im Full Analysis Set bezüglich OARSI Responder Kriterium A ($p=0,0446$ einseitig)

Schlussfolgerung

Osteochondrin® S zeigt, verglichen mit Placebo, bezüglich der Wirksamkeit eine Überlegenheit, bei einem hohen Anteil an Placebo Respondern. Berechnet nach den OARSI Kriterien war dieses Arzneimittel wirksamer bei Patienten, die als „Responder“ definiert waren, verglichen mit „Non-Respondern“.

Referenzen

Dougados M. et al., Response criteria for clinical trials on osteoarthritis of the knee and hip in Osteoarthritis and Cartilage (2000) 8, 395-403.

Rainsford KD (1996) Mode of action, uses, and side effects of anti-inflammatory drugs. In Rainsford, K.D. (Ed). CRC Prdss, Boca Raton, pp. 59-111

*alle randomisierten Patienten mit Ausnahme derer, die die Studie vorzeitig beendet haben ohne Bezug zur Wirksamkeit und 2 invalider Zentren

