

Schmerzlinik Kirschgarten, Basel¹; National Institute for Rheumatism and Physiotherapy, Budapest²

¹G. Gallacchi, ²L. Hodinka

Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Acemetacin bei Patienten mit aktivierter Gonarthrose – Ergebnisse einer doppelblinden Vergleichsstudie mit Indometacin

Randomized, Double Blind, Multicentre, Parallel Group Study to Compare Efficacy and Safety of Acemetacin and Indometacin in Patients With Activated Osteoarthritis of the Knee

Zusammenfassung

137 Patienten mit aktivierter Gonarthrose wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und mit dem nicht-steroidalen Antirheumatikum Acemetacin 180 mg/die oder Indometacin 150 mg/die behandelt. Während der Behandlungsdauer von vier Wochen nahmen die Beschwerden – durch die Patienten mittels des Lequesne-Index beurteilt – in beiden Gruppen in vergleichbarem Ausmass ab. Dagegen fiel die Gesamtbeurteilung des Behandlungserfolges durch Patienten und Ärzte tendenziell zugunsten von Acemetacin aus: Unter Acemetacin waren bei 70%, unter Indometacin bei 51% der Patienten am Ende der Behandlung die Beschwerden deutlich gebessert oder abgeklungen. Bei den unerwünschten Ereignissen standen in beiden Gruppen Beschwerden seitens des Magen-Darmtrakts an erster Stelle. Infolge von unerwünschten Ereignissen brachen jedoch signifikant mehr Patienten die Behandlung mit Indometacin ab (22.2%) als mit Ace-

metacin (5.4%). 83% der Patienten schätzten die Verträglichkeit von Acemetacin als sehr gut oder gut ein, während dem in der Indometacin-Gruppe die Verträglichkeit nur von 56% der Patienten als gut oder sehr gut beurteilt wurde. Das Ergebnis war statistisch hoch signifikant ($p = 0.0009$). Die signifikant bessere Verträglichkeit von Acemetacin gegenüber Indometacin deckt sich mit den Erfahrungen aus früher durchgeführten klinischen Studien.

Schlüsselwörter: Acemetacin – Indometacin – Gonarthrose

Einleitung

In den Industriestaaten zählt die Gonarthrose zu den führenden Ursachen chronischer Behinderungen, die den Verbleib im Berufsleben massgeblich beeinflussen können. Die Prävalenz von Arthrose liegt bei 20-Jährigen bei etwa 9%, steigt bei 34-Jährigen auf 17% und bei über 65-Jährigen bis über 90% an.

Dabei sind Frauen häufiger betroffen als Männer [23]. Risikofaktoren für eine Kniegelenkarthrose sind, neben einer entsprechenden genetischen Disposition und dem Alter, Adipositas, Knieverletzungen, Fehlstellungen sowie entzündliche Erkrankungen [23]. Da es wie bei vielen anderen chronischen Erkrankungen keine Heilung gibt, ist die Behandlung auf die Linderung der Schmerzen und die Erhaltung der Mobilität ausgerichtet [7].

Es werden unterschiedliche pathogenetische Mechanismen der Knorpeldegeneration diskutiert. Wie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen scheinen auch bei den degenerativen Gelenkerkrankungen Zytokine, insbesondere Interleukin-1 und TNF-alpha, eine pathogenetische Schlüsselrolle zu spielen [1,16]. Das Risiko der Knorpeldegeneration wird offensichtlich durch Alterungsprozesse

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

GCP Good Clinical Practice

ITT Intention to treat

PPP Per-Protokoll-Population

in den Chondrozyten gefördert, welche die Fähigkeit dieser Zellen, auf anabole mechanische Stimuli zu reagieren herabsetzen und ihr Ansprechen auf Wachstumsfaktoren wie den *Insulin-Like Growth Factor 1* mindern. Darüber hinaus wird die Rolle von oxidativem Stress in der Pathogenese der Arthrose diskutiert [24].

Nicht-steroidale antiphlogistisch und analgetisch wirkende Medikamente (NSAR) werden bereits seit langer Zeit in der Therapie degenerativer wie auch entzündlicher rheumatischer Erkrankungen als Standardtherapeutika eingesetzt. Schmerz ist der häufigste Anlass von Arthrosepatienten zum Arztbesuch, und so ist auch eine Schmerzreduktion das primäre Behandlungsziel. Der Einsatz von NSAR zielt auf eine Linderung der Schmerzen, eine Entzündungshemmung und eine Besserung der Beweglichkeit ab. Bei der aktivierten Arthrose dient ihr gezielter Einsatz dazu, aufgrund ihrer antiphlogistischen Wirkung die aktivierte Arthrose in die latente Phase zu überführen. Die intermittierende Anwendung von NSAR ist deshalb Bestandteil der wesentlichsten Richtlinien wie EULAR-Empfehlungen und ACR-Guidelines zur Therapie der Osteoarthrose [18,30,31]. Bei der Therapie von chronischen Schmerz- und Entzündungszuständen treten aber auch immer wieder bestimmte unerwünschte Wirkungen auf; vor allem gastrointestinale Störungen, Überempfindlichkeitsreaktionen und Auswirkungen auf die Blutgerinnung, aber auch renale, hepatische und hämatologische Nebenwirkungen. Hinsichtlich des Auftretens und der Intensität dieser unerwünschten Wirkungen gibt es jedoch grosse Unterschiede zwischen den verschiedenen Stoffklassen der NSAR [20,21]. Die Entzündungshemmung beruht bei der überwiegenden Zahl der NSAR in erster Linie auf einer Hemmung der endogenen Prostaglandinsynthese [20]. Acemetacin unterdrückt im Gegensatz zu den meisten anderen NSAR die körpereigene Prostaglandinsynthese relativ schwach,

was eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu anderen NSAR bessere gastrointestinale Verträglichkeit sein könnte [20]. Eine aktuelle Doppelblind-Studie zeigte in der Praxis für Acemetacin eine gleich gute Verträglichkeit wie für den COX-2 Hemmer Celecoxib [25]. Der Wirkstoff Acemetacin hat sich in der symptomatischen Therapie von Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates seit langem bewährt. Er zeichnet sich durch ein günstiges Nutzen/Risikoprofil aus [25,26], und die gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen sind in klinischen Studien geringer als diejenigen von Indometacin [20,21,34]. In direkten endoskopisch kontrollierten Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass eine mehrtägige Gabe von dreimal 60 mg Acemetacin täglich zu signifikant weniger Schleimhautschäden im oberen Gastrointestinaltrakt führte als dreimal 50 mg Indometacin täglich [34].

Unter den heutigen NSAR nimmt die Vergleichsubstanz Indometacin hinsichtlich der Wirksamkeit eine besondere Stellung ein. Trotz unverkennbarer Schattenseiten in Bezug auf die Verträglichkeit stellt es einen therapeutischen Standard dar, an dem andere Pharmaka gemessen werden müssen.

Wir berichten über eine randomisierte, multizentrische, Phase-III-Doppelblindstudie, welche an 137 Patienten mit aktivierter Gonarthrose an drei Zentren in Ungarn durchgeführt wurde.

Die hier beschriebene Studie liefert Daten zur weiterführenden Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Acemetacin als nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum bei der aktivierten Gonarthrose. Sie wurde vollständig auf der Basis der heute gültigen Prüfrichtlinien in der klinischen Forschung (*Good Clinical Practice, GCP*) geplant und durchgeführt.

Patienten und Methoden

Patientenauswahl

Es wurden 137 Patienten mit aktivierter Gonarthrose in die Studie eingeschlossen. Nach einer Auswaschphase von mindestens drei Tagen erhielten diese als Studienmedikation während 28 Tagen entweder Acemetacin oder Indometacin. Die Patienten wurden in drei verschiedenen Zentren in Ungarn rekrutiert.

Studienmedikation

Acemetacin und Indometacin sind nichtsteroidale Antirheumatika aus der Gruppe der Indolessigsäurederivate. Beide Substanzen wirken antiinflammatorisch, analgetisch und antipyretisch. Nach oraler Einnahme werden sie rasch und vollständig resorbiert. In beiden Gruppen erhielten die Patienten dreimal täglich eine Kapsel des jeweiligen Prüfpräparates zu den Mahlzeiten mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr verabreicht. Die äusserlich gleichen Kapseln enthielten 60 mg Acemetacin oder 50 mg Indometacin. Dies entspricht einer äquimolaren Dosierung.

Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Studie um eine randomisierte, vergleichende Phase-III-Doppel-Blind-Studie, welche nach den internationalen GCP-Richtlinien durchgeführt und den zuständigen Ethikkommissionen zur Genehmigung unterbreitet wurde. Die Studie wurde unter klinischen Bedingungen in rheumatologischen Abteilungen in Ungarn durchgeführt. Ambulante Prüfzentren wurden nicht berücksichtigt. Da Acemetacin zu diesem Zeitpunkt in Ungarn noch nicht registriert war, wurde die Studie als Phase III klassifiziert.

Bezüglich der gastrointestinalen Verträglichkeit wurde eine Überlegenheit von Acemetacin erwartet. Dieser Hypothese Rechnung tragend, erfolgte die Randomisierung von Acemetacin zu

Indometacin im Verhältnis 2:1. Indikation für den Einschluss in die Studie war eine ein- oder beidseitige aktivierte Gonarthrose bei Patienten im Alter zwischen 40 (Männer) bzw. 45 (Frauen) und 70 Jahren. Der Lequesne-Index musste als Gesamtscore bei Aufnahme in diese klinische Prüfung mindestens 8 betragen. Die Leber- und die Nierenwerte mussten im Normbereich liegen. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten mit hochgradiger Kniegelenkschwellung, Kortikosteroidtherapie, peptischen Ulzera, Leber- oder Nierenkrankungen, anderen schwerwiegenden oder instabilen chronischen Erkrankungen, Infektionen, Ödemen, Behandlung mit Antikoagulanzen, Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen der Prüfmedikation, Abhängigkeitserkrankungen, Einnahme von Digoxin oder kaliumsparenden Diuretika sowie Schwangere. Eine Komedikation mit Steroiden musste 30 Tage vor Beginn der Studie sistiert worden sein. Während der Studie war die Einnahme und äussere Anwendung von anderen Analgetika/Antiphlogistika neben der Prüf- bzw. Vergleichsmedikation nicht erlaubt. Falls infolge einer ausgeprägten Progredienz der Beschwerden eine zusätzliche Therapie mit Medikamenten notwendig wurde, so führte dies zum Studienabbruch und der Patient wurde als Therapieversager gewertet.

Zu Behandlungsbeginn waren alle Patienten stationär. Nach einer mindestens dreitägigen Washout-Phase, in der die Patienten auf jede analgetische und antiphlogistische Medikation verzichteten, wurden alle Patienten vier Wochen lang mit dreimal täglich 60 mg Acemetacin oder dreimal täglich 50 mg Indometacin behandelt. Zur Gewährleistung des doppelblinden Designs waren die Kapseln mit den Studienpräparaten in Aussehen, Grösse, Geruch und Geschmack völlig gleich. Kontrolluntersuchungen fanden wöchentlich statt (Tab. 1). Alle Patienten erhielten während der Wash-out Periode und den

Tab. 1: Studienablauf

Visiten	Visite 1 Tag -3	Visite 2 Tag 0	Visite 3 Tag 7	Visite 4 Tag 14	Visite 5 Tag 21	Visite 6 Tag 28
	stationär			ambulant		
Therapie	Washout-Phase	Studienmedikation				
	Keine	3 × 1 Kapsel/Tag (verblindet)				
Physiotherapie	Ja			Nein		

ersten sieben Tagen der Studie (stationär) eine physiotherapeutische Behandlung.

Messparameter

Wirksamkeit

Assessmentverfahren haben in den letzten Jahren einen zunehmend höheren Stellenwert in der Medizin erhalten. Sie eignen sich, um intra- und interindividuelle Verläufe einer Krankheit quantitativ zu erfassen, zu bewerten und unterschiedliche Therapiemassnahmen im Sinne der Qualitätssicherung zu analysieren. Zudem wird gefordert, dass die Messinstrumente nach Möglichkeit international etabliert sein sollten. Diese Anforderungen werden am besten durch den WOMAC-Index [31] und den Lequesne-Index [10–14,32] erfüllt. Beide wurden ausschliesslich für Patienten mit Osteoarthritis der Hüft- und Kniegelenke entwickelt. Der Lequesne-Index ist international (als Interview-Verfahren) besser etabliert als der WOMAC-Index und er bietet Vorteile bei der Handhabung und Akzeptanz gegenüber letzterem [33]. Der Lequesne-Index erfasst Schmerz, Gehleistung und Alltagsbewältigung. Aufgrund der kompakten Struktur ist der Fragebogen leicht zu handhaben, der Zeitaufwand ist sehr gering. Die Evaluation zeigt eine hohe Reliabilität, Validität und Änderungsensitivität. Als Selbstbeurteilungsverfahren unterliegt der Lequesne-Index nicht dem Einfluss des behandelnden Arztes oder Therapeuten. Ein «Untersucher-Bias» mit der bei kombinierten Verfahren aus Selbst- und Fremdbeurteilung zu rechnen ist, besteht nicht. Die Beurteilung der Wirksamkeit der

Behandlung erfolgte deshalb in dieser Studie anhand des Lequesne-Index. Die abschliessende Beurteilung des Therapieerfolges durch die Patienten und Ärzte erfolgte anhand einer vierstufigen Skala (von 1 = deutliche Besserung bis 4 = keine Besserung).

Verträglichkeit

Die Beurteilung der Verträglichkeit der Studienmedikation erfolgte anhand der unerwünschten Ereignisse, Laborwertveränderungen (ASAT, ALAT $\geq 10\%$ über der oberen Normgrenze) sowie einer Einschätzung der Verträglichkeit durch Patienten und Ärzte anhand einer 4-Punkte-Skala (von 1 = sehr gut bis 4 = schlecht).

Statistische Analyse

Es wurden insgesamt 143 Patienten gescreent, von ihnen wurden 137 randomisiert und in die Behandlungsphase der Studie aufgenommen, sie bildeten bei der statistischen Analyse das Intention-to-Treat-Kollektiv. 19 Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, sodass die Per-Protocoll-Population (PPP) noch 118 Patienten umfasste.

Der konfirmatorische Test hinsichtlich Unterschied zwischen Acemetacin und Indometacin im Anteil der Patienten mit Erhöhung der Transaminasen erfolgte mittels *Fishers' exact Test*, 2-seitig. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0.025$ festgelegt. Der konfirmatorische Vergleich zwischen Acemetacin und Indometacin mit dem Ziel des Äquivalenznachweises bezüglich des Wirksamkeitsparameters «Veränderung des Lequesne-Index» wurde auf Basis der

Per-Protokoll-Population vorgenommen (PPP). Diese beinhaltete alle Patienten, welche die Studie nach den Richtlinien des Protokolls beendet hatten. Von der Per-Protokoll-Auswertung wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen Verstösse gegen die Ein- und Ausschlusskriterien vorlagen, bei denen die Behandlung nicht protokollgerecht durchgeführt wurde oder bei denen ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung aus Gründen erfolgte, die nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen waren. Zielvariable für den konfirmatorischen statistischen Vergleich hinsichtlich der Wirksamkeit der Prüfsubstanzen war das Ergebnis des Lequesne-Indexes am betroffenen Kniegelenk am Studienende (Tag 28) im Vergleich zum Beginn der Studie (Tag 0). Es wurde erwartet, dass der Lequesne-Index unter Acemetacin und Indometacin gleichermaßen abnimmt. Der Test auf Äquivalenz zwischen Acemetacin und Indometacin in der Veränderung des Lequesne-Indexes erfolgte mittels *Two one-sided Tests Procedure* nach Schuirman. Der Äquivalenzbereich betrug 20% der Veränderungen des Lequesne-Indexes unter Indometacin. Das experimentbezogene Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ wurde entsprechend der Zahl der konfirmatorischen Vergleiche nach Bonferroni auf $\alpha = 0.025$ adjustiert.

Für die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit und Verträglichkeit wurden alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes eingenommen hatten (Intent-To-Treat-Population (ITT)). Die Auswertung der Begleitvariablen erfolgte mit deskriptiven statistischen Methoden.

Resultate

Demographische Daten

Es wurden insgesamt 143 Patienten mit gesicherter monolateraler oder bilateraler aktivierter Gonarthrose gescreent. Von ihnen wurden 137 randomisiert und

Tab. 2: Demographische Daten – ITT-Population (n = 137)

Parameter	Acemetacin		Indometacin	
	n = 92		n = 45	
Geschlecht	♀ 72 (78%)	♂ 20 (22%)	♀ 32 (71%)	♂ 10 (29%)
Alter (Jahre)				
Mean	55.95		56.13	
Standardabweichung	7.243		6.880	
Grösse (cm)				
Mean	164.12		163.20	
Standardabweichung	8.701		8.569	
Gewicht (kg)				
Mean	81.32		82.58	
Standardabweichung	16.01		15.18	

Tab. 3: Begleiterkrankungen – ITT-Population (n = 137)

	Acemetacin n = 55 von 92 Patienten	Indometacin n = 31 von 45 Patienten
Herz-Kreislaufkrankungen	48 (52.2%)	26 (57.8%)
Bewegungsapparat	21 (22.8%)	7 (15.6%)
Stoffwechselstörungen	5 (5.4%)	6 (13.3%)
Krankheiten des Verdauungstrakts	4 (4.3%)	0 (0%)
Sonstige	9 (9.8%)	2 (4.4%)
Gesamtzahl der Nennungen	87 (95.6%)	41 (91%)

in die Behandlungsphase der Studie aufgenommen, sie bildeten bei der statistischen Analyse das Intention-to-Treat-Kollektiv. 19 Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, sodass die Per-Protokoll-Population noch 118 Patienten umfasste. 92 Patienten erhielten Acemetacin, 45 wurden der Indometacin-Gruppe zugeordnet. Tabelle 2 zeigt die demographischen Charakteristika der beiden Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der demographischen und anamnestischen Daten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei 86 Patienten wurden insgesamt 128 Begleiterkrankungen dokumentiert. Die Mehrzahl der Begleiterkrankungen betraf das Herz-Kreislaufsystem, gefolgt von Erkrankungen des Bewegungsapparates (Tab. 3). Kardiovaskuläre Erkrankungen waren unter der Studienpopulation häufig anzutreffen: Es litten 38% der Patienten der ITT-Popula-

tion unter einer arteriellen Hypertonie (Acemetacin n = 36.39%; Indometacin n = 16.35%).

Wirksamkeit

Der Gesamtscore des Lequesne-Index war vor Therapiebeginn in beiden Gruppen (PP-Population) vergleichbar und nahm im Laufe der Behandlung kontinuierlich ab. Die Abnahme betrug bei den mit Acemetacin behandelten Patienten im Mittel 8.164, unter Indometacin 7.818. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Abb. 1).

Die abschliessende Beurteilung des Therapieerfolges durch Patienten und Ärzte (Tab. 4) erfolgte anhand einer vierstufigen Skala (von 1 = deutliche Besserung bis 4 = keine Besserung) und fiel im Gegensatz zum Lequesne-Index tendenziell zugunsten von Acemetacin aus. Demnach erreichten unter Acemeta-

cin 58 (63%, Beurteilung durch die Patienten) bzw. 64 Patienten (70%, Beurteilung durch die Ärzte) Beschwerdefreiheit oder eine deutliche Besserung, unter Indometacin waren es nur 23 Patienten (51%, Beurteilung durch Patienten und Ärzte).

Verträglichkeit

Während der vierwöchigen Behandlungsphase berichteten 60 Patienten insgesamt über 140 unerwünschte Ereignisse, von denen bei 128 ein ursächlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation angenommen wurde. Wie Tabelle 5 verdeutlicht, war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Acemetacin deutlich geringer als unter Indometacin. In beiden Gruppen standen unerwünschte gastrointestinale Ereignisse an erster Stelle. Kardiovaskuläre Ereignisse traten bei je vier Patienten auf, dies entspricht 4.4% der mit Acemetacin und 8.9% der mit Indometacin behandelten Patienten. In der mit Acemetacin behandelten Gruppe brachen fünf Patienten (5.4%) die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab, in der mit Indometacin behandelten Gruppe waren es zehn (22.2%). Der Unterschied war signifikant.

In der Acemetacin-Gruppe erlitt eine Patientin eine intestinale Blutung und musste hospitalisiert werden. Die Ursache war eine intestinale Polyposis. Das unerwünschte Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht in kausalem Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehend beurteilt. Eine allergische Reaktion (Acemetacin-Gruppe) sowie eine Neutrophilie und Leukopenie bei zwei Patienten der Indometacin-Gruppe wurde als schwerwiegend beurteilt. Ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation konnte vom Prüfarzt nicht ausgeschlossen werden. In der Indometacin-Gruppe waren häufiger kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse sowie Hör- und Gleichgewichtsstörungen anzutreffen (Tab. 5).

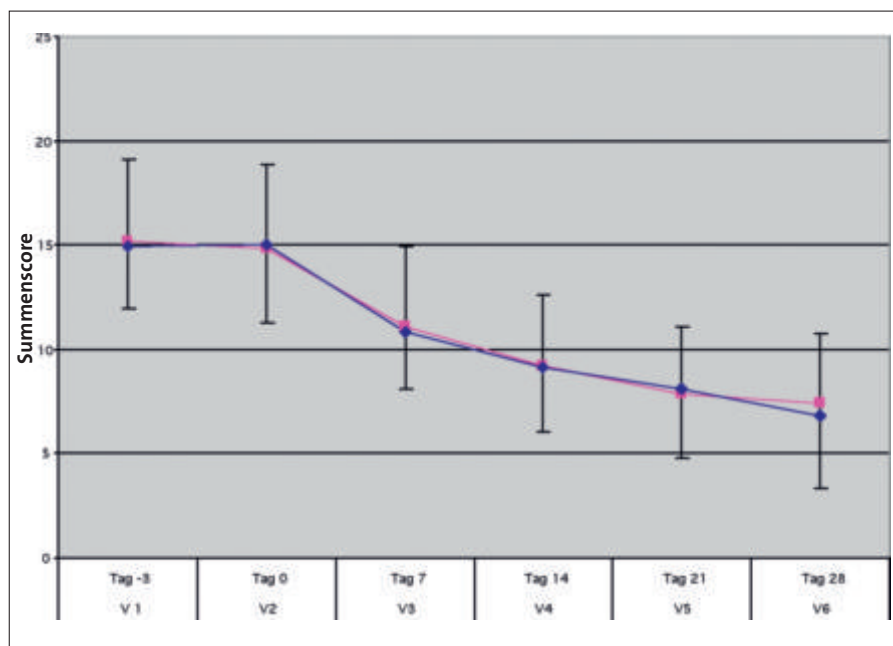


Abb. 1: Verlauf des Lequesne-Indexes (Mittelwert) – PP-Population (n = 118)
 — Indometacin (n = 33)
 — Acemetacin (n = 85)

Tab. 4: Beurteilung des therapeutischen Effektes – ITT-Population (n = 137)

Beschwerdefrei oder deutliche Besserung	Acemetacin-Patienten (n = 92)	Indometacin-Patienten (n = 45)
Arzturteil	64 (70%)	23 (51%)
Patientenurteil	58 (63%)	23 (51%)

Tab. 5: Unerwünschte Ereignisse (UE) – ITT-Population (n = 137)

UE	Acemetacin-Patienten		Indometacin-Patienten	
	Anzahl UE	Patienten	Anzahl UE	Patienten
UE	74	37 (40.2%)	66	23 (51.1%)
Gastrointestinale UE	43	24 (26.1%)	29	12 (26.7%)
Kardiovaskuläre UE	5	4 (4.4%)	4	4 (8.9%)
Hör- und Gleichgewichtsstörungen	6	6 (6.5%)	10	7 (15.3%)
Zusammenhang mit Medikation	69	35 (38.0%)	59	20 (44.4%)
Therapieabbruch wegen UE		5 (5.4%)*		10 (22.2%)

* signifikant

Tab. 6: Beurteilung der Verträglichkeit – ITT-Population (n = 137)

Beurteilung der Verträglichkeit mit «sehr gut» oder «gut»	Acemetacin-Patienten	Indometacin-Patienten
Patientenurteil	75 (81.5%) *	22 (48.9%)

* p = 0.0009

Die Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit durch die Patienten (Tab. 6) fiel deutlich zugunsten von Acemetacin aus: bei 75 Patienten (81.5%) wurde sie als sehr gut oder gut beurteilt, in der mit Indometacin behandelten Gruppe war dies nur bei 22 Patienten (48.9%) der Fall. Dieses Ergebnis war statistisch hoch signifikant ($p = 0.0009$). Bezüglich der Werte der Transaminasen gab es nach einer Therapiedauer von 28 Tagen keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tab. 7). In keiner der beiden Gruppen erfolgte im Verlauf der vierwöchigen Behandlung eine signifikante Veränderung der Vitalparameter wie Pulsfrequenz oder Blutdruck.

Diskussion

Therapeutische Massnahmen müssen besonders auf die qualitative und quantitative Reduktion der Schmerzphasen zielen, um Beweglichkeit und Funktionalität im Alltag wiederzuerlangen.

Wirksamkeit

Die Ergebnisse in dieser Studie zeigen eine für beide Studienpräparate relevante Abnahme der typischen Arthrosebeschwerden. Der therapeutische Effekt konnte durch die Abnahme des Lequesne-Index sowie durch eine Beurteilung des Behandlungserfolges durch Patienten und Ärzte belegt werden. Der Lequesne-Index ist ein verlässlicher Indikator für die Funktion der Kniegelenke. Er misst die durch den Schmerz verursachte Bewegungseinschränkung und ist adäquat zu einer Verlaufsbeurteilung einer Osteoarthrose [11,12]. Bereits nach einer Woche kam es in dieser Studie zu einer ausgeprägten Abnahme des Lequesne-Index in beiden Behandlungsgruppen (Abb. 1) und zu einer deutlichen Verbesserung der Schmerzsymptomatik. In den Folgewochen verbesserte sich der Lequesne-Index weiter.

Bereits in einer Reihe früherer klinischer Versuche wurde Acemetacin in unter-

Tab. 7: Veränderung der Leber-Transaminasen nach 28 Tagen Therapiedauer im Vergleich zum Beginn der Studie (n = 127)

	Acemetacin-Patienten	Indometacin-Patienten
Anzahl Patienten (nach 4 Visiten)	88	39
ASAT, ALAT > Max +10%	10 (11.4 %)	5 (12.8 %)

schiedlichen Indikationen mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatika verglichen. In Vergleichsstudien mit Indometacin bei chronischer Polyarthrit [5,21], ankylosierender Spondylitis [17] und Arthrose [3] war die Wirksamkeit beider Substanzen vergleichbar. In einigen Studien war die Wirksamkeit von Acemetacin derjenigen von Indometacin überlegen [9,2,13,15]. Eine Ursache für die gute therapeutische Wirksamkeit von Acemetacin ist vermutlich darin zu sehen, dass nach Gabe von Acemetacin in Geweben, die für die Entzündung pathophysiologisch relevant sind, höhere Wirkstoffkonzentrationen vorliegen als zum Beispiel nach Indometacin-Gabe [8,20]. So wurden in Untersuchungen an Patienten mit chronischer Polyarthrit nach Acemetacin-Gabe in Synovialmembran, Knochen und Muskulatur höhere Wirkstoffkonzentrationen nachgewiesen als nach Indometacin-Gabe. Dass Acemetacin trotz der schwachen Hemmung der Prostaglandinsynthese eine starke antiphlogistische Wirkung besitzt, erklärt sich durch seine Eigenschaft, auch die Bildung und/oder Freisetzung zahlreicher weiterer Entzündungsmediatoren zu hemmen wie zum Beispiel Histamin, Serotonin, Bradykinin, Komplement und lysosomale Enzyme [20].

Die Gesamtbeurteilung der Wirkung der Prüfpräparate durch Patienten und Ärzte fiel tendenziell zugunsten von Acemetacin aus. Die Diskrepanz bei der Beurteilung der Wirksamkeit zwischen dem vergleichbaren Ergebnis im Lequesne-Index und dem Gesamturteil von Patienten und Ärzten zugunsten von Acemetacin kann dadurch zustande gekommen sein, dass

in die subjektive Gesamtbeurteilung auch Verträglichkeitsaspekte eingegangen sind.

Verträglichkeit

Bei der Studienpopulation handelte es sich zu einem grossen Teil um polymorbide Patienten, die an zahlreichen Begleiterkrankungen litten (Tab. 3). So litten zum Beispiel 58% der Indometacin-Gruppe und 52% der Patienten der Acemetacin-Gruppe an kardiovaskulären Erkrankungen.

Unter den dokumentierten Nebenwirkungen fanden sich vor allem typische, dem Sicherheitsprofil der konventionellen Antiphlogistika entsprechende Meldungen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse wurden im Gastrointestinaltrakt sowie an den Hör- und Gleichgewichtsorganen beobachtet (Tab. 5). Bei beiden Gruppen wurde hier zum grossen Teil ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation vermutet. Die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (Tab. 5) war in der Acemetacin-Gruppe kleiner (40.2%) als in der Indometacin-Gruppe (51.2%). Es traten in der Acemetacin-Gruppe zudem weniger kardiovaskuläre Ereignisse (4.4%) als in der Indometacin-Gruppe (8.9%) auf. Auch war die Anzahl der Patienten mit Hör- und Gleichgewichtsstörungen in der Acemetacin-Gruppe deutlich geringer (6.5%) als in der Indometacin-Gruppe (15.3%).

In der Acemetacin-Gruppe brachen infolge von Nebenwirkungen signifikant weniger Patienten die Studie ab (5.4%) als in der Indometacin-Gruppe (22.2%). Auch die Verträglichkeit wurde in der Acemetacin-Gruppe deutlich besser bewertet: 83% der Patienten schätzen die

Verträglichkeit von Acemetacin als sehr gut oder gut ein, während in der Indometacin-Gruppe die Verträglichkeit nur von 56% der Probanden als gut oder sehr gut beurteilt wurde (Tab. 6). Das Ergebnis war statistisch hoch signifikant ($p = 0.0009$).

Acemetacin unterdrückt im Gegensatz zu den meisten anderen NSAR die körpereigene Prostaglandinsynthese relativ schwach, was eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu anderen NSAR besseren Verträglichkeit sein könnte. So hemmt Acemetacin die Synthese bzw. die Freisetzung von Prostaglandinen 33-mal (Lungengewebe des Meerschweinchens) bzw. 280-mal (stimulierte Makrophagen) schwächer als Indometacin [22]. Die signifikant bessere Verträglichkeit von Acemetacin gegenüber Indometacin deckt sich mit den Erfahrungen aus früher durchgeführten klinischen Studien.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Doppelblind-Studie gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Acemetacin bei Patienten mit aktivierter Osteoarthrose zu einer deutlich verbesserten Funktion des betroffenen Gelenkes führt. Die Ergebnisse unterstreichen einerseits die gute Wirksamkeit von Acemetacin, die mit derjenigen von Indometacin mindestens vergleichbar ist, zum anderen sind sie ein weiterer Beleg für die im Vergleich zu Indometacin besseren Verträglichkeit von Acemetacin.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde von der Firma Drossapharm AG unterstützt.

Abstract

137 patients with active osteoarthritis of the knee joint were randomized in the ratio 2:1 to be treated with either one of the non-steroidal anti-inflammatory drugs acemetacin (180 mg/day) or indomethacin (150 mg/day). After 4 weeks of treatment, the complaints, as assessed by the patients by means of the Lequesne Index, decreased in both groups to a comparable extent. However, the overall assessment of the therapeutic success, both by patients and by physicians, showed a trend in favor of acemetacin: 70% of the patients in this group reported that their complaints were markedly improved or had subsided entirely, as opposed to 51% of the patients under indomethacin. As for adverse events, gastrointestinal complaints were dominant in both treatment groups, but significantly more patients interrupted the treatment in the indomethacin group (22.2%), than in the acemetacin group (5.4%).

83% of the patients declared the tolerance of acemetacin to be good or very good, in comparison to only 56 % of the patients in the indomethacin group, a highly significant difference ($p = 0.0009$). This significantly better tolerance of acemetacin in comparison to indomethacin confirms results from previous clinical studies.

Key words: acemetacin – indometacin – osteoarthritis

Résumé

137 malades présentant une ostéoarthrite active au niveau de l'articulation du genou ont été alloués au hasard, dans une relation de 2:1, à un traitement par anti-inflammatoire non-stéroïdien, soit de l'acémétacine (180 mg/jour) ou de l'indométhacine (150 mg/jour). Après 4 semaines de traitement, les plaintes (évaluées par les malades grâce à l'index de Lequesne), ont diminué dans les 2 groupes de manière équivalente. Néanmoins, l'évaluation globale du succès thérapeutique, tant par les malades que par les médecins, a montré une tendance pour un avantage en faveur de l'acémétacine: 70% des malades dans ce groupe ont signalé une nette amélioration ou une disparition des plaintes, en comparaison avec 51% des malades sous indométhacine. En ce qui concerne les effets secondaires, les problèmes digestifs prédominaient dans les 2 groupes, mais une fraction plus importante des malades ont du interrompre l'indométhacine (22.2%) que l'acémétacine (5.4%).

83% des malades ont déclaré une bonne ou très bonne tolérance à l'acémétacine, en comparaison avec 56% dans le groupe indométhacine ($p = 0.0009$). Cette meilleure tolérance confirme les résultats d'autres essais cliniques réalisés au préalable.

Mots-clés: acémétacine – indométhacine – ostéoarthrite

Korrespondenzadresse

Dr. med. Guido Gallacchi
Chefarzt
Schmerzklinik Kirschgarten
Hirschgässlein 11-15
4010 Basel

Guido.Gallacchi@schmerzklinik.ch

Bibliographie

1. Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic science of articular cartilage and osteoarthritis. *Clin Sports Med* 2005; 24(1): 1-12
2. Badia-Flores J, Muñoz Barradas F. Die Behandlung der chronischen Polyarthritiden mit Acemetacin und Indometacin. *Arzneim-Forsch/ Drug Res* 1980; 30: 1433–1437
3. Chou CT, Tsai YY. A double-blind, randomized, controlled parallel group study evaluating the efficacy and safety of Acemetacin for the management of osteoarthritis. *Int J Clin Pharm Res* 2002; 12 (1): 1–6
4. Clade H. Arthrose. Teures Krankheitsbild: Deutsches Ärzteblatt 1998; 95(42): A-2612
5. Heiter A, Tausch G, Eberl R. Kontrollierter Doppelblindvergleich von Acemetacin zu Indometacin bei Patienten mit chronischer Polyarthritiden. *Arzneim-Forsch / Drug Res* 1980; 30: 1427–1433
6. Jones RW, Collins AJ, Notarianni LJ, Sedman E. The comparative pharmacokinetics of acemetacin in young subjects and elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 543–545
7. Brandt KD. Arthrose. In: Schmaizl KJG (Hrsg) *Harrisons Innere Medizin*, 13. Aufl, deutsche Ausgabe. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, 1995, S 1974–1982
8. Köhler G, Dell H-D, Kamp R. Gewebekonzentrationen nichtsteroidaler Entzündungshemmer bei Patienten mit chronischer Polyarthritiden. *Z Rheumatol* 1981; 40: 97–99
9. Kronhagel R. Klinische Ergebnisse einer Doppelblindstudie mit dem neuen Antirheumatikum Acemetacin. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1980; 30: 1445–1448
10. Lequesne MG, Samson M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints. *J Rheumatol Suppl* 1991; 27: 16-18
11. Lequesne MG. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20 (6, Suppl. 2): 48-54
12. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24(4): 779-781
13. Lonauer G, Wirth W. Kontrollierte Doppelblindstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Acemetacin und Indometacin bei der Behandlung der Arthritis psoriatica. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1980; 30: 1440–1444
14. Ludwig F-J et al. Kulturelle Adaptation des Lequesne-Index für Hüft- und Kniegelenkerkrankungen im deutschen Sprachraum. *Rehabilitation* 2002; 41: 249-257
15. Miehle K, Pfannenstiel P. Acemetacin und Indometacin bei Patienten mit chronischer Polyarthritiden unter gelenkszintigraphischer Kontrolle. *Therapiewoche* 1987; 37: 2727–2733
16. Moser C et al. Die Rolle der Zytokine bei Knorpeldefekten und in der Knorpeltherapie – Interleukin-1 und TNF-alpha: Schlüsselfaktoren der Knorpeldestruktion. *Arthroskopie* 2005; 18(3): 181-185
17. Peter E, Hartl PW. Die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis mit Acemetacin, einem neuen nichtsteroidalen Antirheumatikum. *Med Welt* 1982; 33: 1600–1606
18. Punzi L et al. Consensus italiana sulle raccomandazioni dell'EULAR 2003 per il trattamento dell'artrosi del ginocchio. *Reumatismo* 2004; 56(3): 190-201
19. Rauschmann MA, Habermann B, Thomann KD. Der Weg vom Malum coxae senile zum Begriff der Arthrosis deformans – Eine Zusammenfassung der bekanntesten Theorien und Klassifikationen. *Der Orthopäde* 2001; 30(11): 815-824
20. Rechiegler H, Thebud-Lassak R. Das klinische Profil von Acemetacin. *Med Klin* 1990; 85: 340-346
21. Saul PA, Korlipara K. Acemetacin and indometacin in the treatment of rheumatoid arthritis: A double-blind comparative study in general practice. *Curr Med Res Opin* 1991; 12: 332-341
22. Stroehmann I. Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen mit Acemetacin. *Therapiewoche* 1986; 36: 4450–4455
23. Theiler R. Arthrose. Epidemiologie, Diagnose und Differentialdiagnose, Abklärung und Dokumentation. *Schweiz Med Forum* 2002; 23: 555-561
24. Yudoh K et al. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 380-391
25. Leeb BF et al. Behandlung der Gonarthrose. Wirksamkeit und Verträglichkeit von retardiertem Acemetacin im Vergleich zu Celecoxib. *Orthopäde* 2004; 33: 1332-1041
26. Laws D. Efficacy and tolerability of Acemetacin in comparison with diclofenac in patients with acute low back pain. *Br J Clin Res* 1994; 5: 55-64
27. Sedman E. Recent Research on Acemetacin in the United Kingdom. *Topics in Arthritis and Rheumatism*, 1994; Raven Press, Ltd., New York
28. Ertürk et al. Comparison of efficacy and tolerability of Acetaminophen in the treatment of knee osteoarthritis. *J Rheum Med Rehabil* 1998; 9(3): 157-161
29. Hochberg MC et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995; 38(11): 1541-1546
30. Pendleton A et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for international Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-944
31. Bellamy, Osteoarthritis – An evaluative index for clinical trials, Master's thesis, 1982; McMaster University, Hamilton, Ontario
32. Lequesne et al. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and the knee, *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1987; 65: 85-98
33. Erfassung der Behandlungseffekte bei degenerativ und traumatisch bedingten Hüft- und Kniegelenkerkrankungen durch ein untersucherunabhängiges Messinstrument, Inauguraldissertation H. Grimmig, Giessen, 2001
34. Müller P et al. Gastroduodenale Verträglichkeit von Indometacin und Acemetacin. Eine endoskopische Vergleichstudie bei gesunden Probanden. *Arzneim-Forsch / Drug Res* 1986; 36: 269-270