

# Artrosis

## y degeneración del cartílago articular



Mecanismo de acción del condroitin sulfato y la glucosamina  
en la protección y reparación del cartílago

DEPARTAMENTO MÉDICO DE GRAMÓN BAGÓ DE URUGUAY



# Efectos a largo plazo de condroitín 4 y 6 sulfato en la osteoartritis de rodilla

Estudio sobre la prevención de la progresión de la osteoartritis, un ensayo aleatorizado, doble–ciego, controlado con placebo

André Kahan<sup>1</sup>, Daniel Uebhart<sup>2</sup>, Florent De Vathaire<sup>3</sup>, Pierre D. Delmas<sup>†</sup> y Jean–Yves Reginster<sup>4</sup>

**Objetivo.** Evaluar los efectos a largo plazo del condroitín 4 y 6 sulfato (CS) sobre la progresión radiológica y los cambios de síntomas en la osteoartritis de rodilla (OA)

**Métodos.** Realizamos un ensayo internacional, aleatorizado, doble–ciego controlado con placebo en el cual fueron aleatoriza-

dos 622 pacientes con osteoartritis de rodilla, asignándolos de forma aleatorizada para recibir ya fuera 800 mg de CS (n=309 pacientes) o placebo (n= 313 pacientes) en una toma diaria durante 2 años. Las radiografías de la rodilla tomada como blanco fueron obtenidas siguiendo el enfoque de Lyon Schuss, en los meses 12, 18 y 24. Se evaluó el grosor mínimo del espacio articular (JSW) del compartimiento medio de la articulación tibio–femoral mediante un análisis de imagen digital. El objetivo primario fue la disminución del JSW mínima en los 2 años.

**Resultados.** El análisis de intención para tratar demostró una reducción significativa ( $P<0,0001$ ) en la disminución de JSW en el grupo CS (media  $\pm$  SEM  $-0,07 \pm 0,03$  mm) en comparación con el grupo placebo ( $-0,31 \pm 0,04$  mm). El porcentaje de pacientes con progresión radiológica  $\geq 0,25$  mm fue reducido significativamente en el grupo CS en comparación con el grupo placebo (28% versus 41% [ $P<0,0005$ ]; con una reducción del riesgo relativo del 33% [intervalo de confianza 95% (16–46%)]. El número de pacientes con necesidad de ser tratados fue de 8 (intervalo de confianza 95%).<sup>(5–17)</sup> El dolor mejoró significativamente con mayor rapidez en el grupo CS que en el grupo placebo ( $P<0,01$ ). No

Supported by a research grant from IBSA, Lugano, Switzerland, and Genevri Laboratories, Sophia-Antipolis, France. 1 André Kahan, MD, PhD: University of Paris Descartes, and Cochin Hospital, Assistance Publique Hôpital de Paris, Paris, France; 2 Daniel Uebhart, MD: University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; 3 Florent De Vathaire, PhD: INSERM Research Unit 605, Institut Gustave-Roussy, and University of Paris XI, Villejuif, France; 4 Jean-Yves Reginster, MD, PhD: University of Liege, Liege, Belgium. † Dr. Delmas is deceased. Dr. Kahan has received consulting and/or speaking fees (less than \$10,000) from IBSA. Dr. Delmas has received consulting and/or speaking fees from Acceleron, Amgen, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck, Sharpe, and Dohme, Novartis, Nycomed, Organon, Pfizer, Procter & Gamble, Sanofi-Aventis, Servier, Wyeth, and Zelos Therapeutics (less than \$10,000 each) and from Roche (more than \$10,000); he has also received research grants from Procter & Gamble, Eli Lilly, and Amgen. Dr. Reginster has received consulting fees and/or has served on paid advisory boards for Servier, Novartis, Negma, Eli Lilly, Wyeth, Amgen, GlaxoSmithKline, Roche, Merck, Nycomed, NPS Pharmaceuticals, Theramex, and UCB; has received speaking fees from Merck, Sharpe, and Dohme, Eli Lilly, Rottapharm, IBSA, Genevri, Novartis, Servier, Roche, GlaxoSmithKline, Teijin, Teva, Ebewe Pharma, Zodiac, Analis, Theramex, Nycomed, and Novo Nordisk; and has received grant support from Bristol-Myers Squibb, Merck, Sharpe, and Dohme, Rottapharm, Teva, Eli Lilly, Novartis, Roche, GlaxoSmithKline, Amgen, and Servier (less than \$10,000 each).

Address correspondence and reprint requests to André Kahan, MD, PhD, Service de Rhumatologie A, Hôpital Cochin, 27 Rue du Faubourg St. Jacques, 75014 Paris, France. E-mail: andre.kahan@cch.aphp.fr.

Submitted for publication July 18, 2008; accepted in revised form October 17, 2008.

**se encontraron diferencias en la seguridad entre los grupos.**

**Conclusiones. Los efectos combinados de modificación estructural y sintomática de CS sugieren que podría tratarse de un agente modificador de la enfermedad en pacientes con OA de rodilla.**

La osteoartritis (OA) es la condición musculoesquelética con mayor prevalencia y una causa importante de disminución de habilidad y un problema de salud pública mayor.<sup>(1,2)</sup> Las opciones actuales para una terapia con droga de rápida acción generalmente incluyen analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).<sup>(3,4)</sup> Las drogas de acción lenta para el tratamiento de la OA han sido clasificadas como modificadoras de síntomas y modificadoras de enfermedad; esta última clasificación se aplica a las drogas que pueden retardar o detener la degradación de la estructura articular y enlentecer así la progresión de la enfermedad.<sup>(5-7)</sup> El principal criterio de evaluación para estas drogas modificadoras es la evaluación prospectiva de los cambios radiológicos mediante el análisis del ancho mínimo del espacio articular (JSW).<sup>(7)</sup>

Los efectos modificadores de la estructura han sido sugeridos en ensayos clínicos aleatorizados con diacerein<sup>(8)</sup> para la OA de cadera y con sulfato de glucosamina<sup>(9,10)</sup> y condroitín 4 y 6 sulfato (CS)<sup>(11)</sup> para la OA de rodilla.

El estudio sobre la Prevención de Progresión de la Osteoartritis (STOPP) fue conducido para establecer si CS podría tanto mejorar los síntomas como retardar la degradación estructural de la articulación en el plazo de 2 años en pacientes con OA de rodilla.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Diseño de estudio y selección de pacientes.

El grupo de estudio comprendió a pacientes de Francia, Bélgica, Suiza, Austria y de los Estados Unidos de Norteamérica entre febrero de 2000 a julio de 2002

(para ver la lista de médicos y centros participantes del estudio referirse al Apéndice A). Los principales criterios de inclusión consideraron la condición de paciente ambulatorio, con edades comprendidas entre los 45 y 80 años y con una OA de rodilla primaria del compartimiento medio tibio-femoral diagnosticado según los criterios clínicos y radiológicos del Colegio Americano de Reumatología.<sup>(12)</sup> Las rodillas sintomáticas (con puntaje para el dolor de por lo menos 30 mm en una escala analógica visual de 0 a 100 mm [VAS] por lo menos durante 3 meses antes del enrolamiento y un JSW mínimo de por lo menos 1 mm) fueron definidas como rodillas “blanco”. Si ambas rodillas eran sintomáticas, se elegía la rodilla con el JSW más estrecho. Si ambas rodillas tenían el mismo JSW, se elegía la más sintomática.

Los criterios mayores de exclusión fueron un grado radiológico 4 de OA según el sistema de graduación de Kellgren/Lawrence<sup>(7,13)</sup>; OA tibio-femoral lateral aislada, OA patelo-femoral aislada; una historia de cirugía en la rodilla seleccionada; lesiones traumáticas en la rodilla seleccionada; una historia de presencia activa de otras enfermedades reumáticas que pudieran ser responsables de OA secundaria, incluyendo enfermedad de depósito de pirofosfato cálcico<sup>(6,7)</sup>; historia de cirugía de cadera; anomalías hematológicas, hepática, renal, cardíaca, pulmonar o de la función neurológica, importantes; enfermedades infecciosas; cirugía mayor durante los 2 años del período del estudio; inyección intra-articular en la rodilla “blanco” en los 3 meses precedentes al enrolamiento; tratamiento con drogas de acción lenta sintomáticas para la artrosis o drogas que intentan modificar la enfermedad en los tres meses previos al enrolamiento; o administración de corticoesteroides en el mes previo al mismo. La terapia física no fue permitida durante el período de estudio.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Cochin, París, Francia y los comités de ética de otros centros participantes. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado escrito para participar.

**Asignación al tratamiento.** Los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada para recibir ya fuera saquitos de 800 mg de CS (Genévrier La-

boratorios, Sofía Antipolis, Francia e IBSA, Pambio Noranco, Suiza) o un saquito idéntico de placebo diariamente, tomado todas las noches con un vaso de agua, durante 2 años. Tanto CS como el placebo fueron empaquetados en saquitos anónimos de apariencia idéntica, conteniendo un gel oral con el mismo aspecto, olor y sabor; ambos, CS y placebo contenían benzoato y sorbato de potasio. CS contenía condroitín sulfato 4 y 6 de bovino altamente purificado en una concentración no menor del 95% (Patente Europea EP1582214 y EP1705192); estos productos han sido aprobados para la prescripción en el tratamiento de la OA a una dosis diaria de 800 mg en varios países de Europa. La droga prescrita ha sido certificada para la ausencia de riesgos de enfermedades virales u otras infecciones.

Los pacientes fueron autorizados a tomar acetaminofeno en tabletas de 500 mg (dosis máxima de 4 mg/día) como analgesia de rescate; los AINEs fueron autorizados en casos de dolor agudo y fueron cuantificados en gramos equivalentes de ibuprofeno. El uso de medicación de rescate fue registrado por los pacientes en una carta diaria y fueron permitidos períodos apropiados de lavado antes de la evaluación de los síntomas (24 horas para acetaminofeno y 5 días para los AINEs; por ejemplo, por lo menos 5 vidas medias de la medicación seleccionada). Se controló la complacencia con la droga del estudio mediante la información de los pacientes sobre dosis faltantes y mediante el conteo de los saquitos de la droga del estudio no utilizada y de las tabletas de acetaminofeno. Se permitió la artrocentesis en casos de hidroartrosis significativa persistente, pero la inyección intraarticular de corticoides fue prohibida. No se permitió ningún otro tipo de coinervención para la OA. Fueron registradas todas las medicaciones utilizadas por el paciente, incluyendo la terapia de reemplazo hormonal.

La lista de aleatorización fue generada por una computadora en bloques de 4 y los pacientes recibieron su número de aleatorización en orden cronológico. Se entregaron sobres individuales al investigador principal (AK) conteniendo cada uno los códigos de los pacientes, protegiendo así la asignación de cada tratamiento. Al final del estudio, luego de completa-

do el banco de datos se entregó la lista de aleatorización al estadístico (FDV), quien no conocía las asignaciones de tratamiento.

**Mediciones objetivo.** Los criterios de las metas primarias para los cambios estructurales articulares, definidos a priori por el consenso de expertos, fue la modificación en el JSW mínimo del compartimiento medio de la articulación tibio-femoral “blanco”. En los ensayos clínicos se prefiere el espacio medio de la articulación tibio-femoral al espacio lateral, porque aquél constituye un área que está sujeta a la mayor pérdida de cartílago por OA y para el que los objetivos de mediciones son mejor validados.<sup>(6)</sup>

En el momento del enrolamiento y a los 12, 18 y 24 meses, se obtuvieron radiografías con enfoque posteroanterior de Lyon Schuss de las rodillas seleccionadas utilizando una técnica estandarizada.<sup>(14)</sup> El grado de flexión se estableció como resultado de colocar al paciente con las puntas de los primeros dedos de los pies, las rodillas, los muslos y la pelvis en un mismo plano y en contacto con la mesa de examen; esta posición ofrece una flexión de 20 a 30 grados de las rodillas, dependiendo de la longitud de la tibia y del pie de cada paciente, la que permanece constante en la serie de radiografías de cada paciente, conduciendo a una alta posibilidad de reproducir la postura de la articulación. Dado que las rótulas quedaban en contacto con la mesa, se observaba un menor cambio en el tamaño de la imagen de la rodilla. La distancia de filmación fue de 110 cm. El haz de rayos X central fue dirigido al centro de la rodilla, en el espacio entre las espinas tibiales y la hendidura femoral. En todos los centros se utilizó la fluoroscopia para obtener una buena alineación de los márgenes anterior y posterior de la meseta tibial media.<sup>(14)</sup> Técnicos radiólogos especialmente entrenados tomaron las radiografías en todos los departamentos de radiología. Todas las radiografías fueron digitalizadas. Las radiografías de todos los centros fueron ciegas en cuanto al nombre del paciente, el tratamiento asignado y el tiempo de secuencia; fue entregada la lista de radiografías al investigador principal (AK) en el momento de la aleatorización.

En primer lugar, las radiografías eran medidas por un solo lector experimentado que desconocía el

## ESTUDIO STOPP

tratamiento asignado y el tiempo de secuencia de las radiografías. El análisis estadístico de la primera evaluación radiológica demostró la eficacia de CS en comparación con placebo.<sup>(15)</sup>

Con el propósito de establecer si estos hallazgos tenían peso, las radiografías fueron desprovistas de toda identificación posible y aleatorizadas por Pr. H. Landmann (Dresden, Alemania), un asesor independiente de los investigadores y de la compañía farmacéutica. Todas las radiografías fueron leídas por un segundo lector experimentado independiente que desconocía el tratamiento asignado y el tiempo de secuencia de las radiografías así como los resultados de las primeras mediciones. Esta segunda serie de mediciones radiográficas que están descritas en la presente comunicación mostraron resultados similares, con una correlación lineal ( $r^2$ ) de 0,9886 entre las dos series de mediciones,

Para medir el JSW mínimo del compartimiento medio de la articulación tibio-femoral se utilizó el programa informático validado para imágenes digitalizadas (Explora Nova Knee JSWa, versión v1.70f; La Rochelle, Francia). El procedimiento para definir los puntos marcadores fue el siguiente: luego del ajuste de la calibración y del contraste, el observador movió 2 líneas verticales en contacto con la convexidad de las márgenes media y lateral del cóndilo femoral. Se generaron dos líneas automáticamente en cada compartimiento (la primera a 10 mm de la línea del cóndilo, la segunda a 15 mm desde la precedente). En el área delimitada por estas 2 líneas, el operador detectó los bordes de los huesos (tibia y fémur). El diámetro del menor círculo incluido en esta área fue automáticamente medido en el compartimiento interno, correspondiendo al JSW mínimo.<sup>(16)</sup>

Antes de realizar otros análisis se evaluó la posibilidad de reproducir las mediciones del JSW mínimo. Una primera evaluación se realizó, midiendo en dos oportunidades 100 radiografías del STOPP. Estas radiografías fueron determinadas aleatorizadamente y desprovistas de toda identificación posible para sus mediciones. El coeficiente de correlación intra clase entre las repetidas mediciones de la misma placa fue de 0,99 y el coeficiente de variación, de 1,2%. La diferencia de la media  $\pm$  DE entre las 2 mediciones fue

de  $0,01 \pm 0,12$  mm (rango entre  $-0,33$  y  $+0,39$ ); la diferencia menor detectable obtenida fue de 0,25. De esta forma, fueron definidos los pacientes con progresión radiográfica antes de romper el código del estudio, así como aquellos con una disminución en el JSW mínimo de por lo menos 0,25 mm. Se realizó una evaluación confirmatoria de la reproducibilidad, mediante la medición de otro conjunto de 30 radiografías determinadas por aleatorización y desprovistas de toda identificación. La diferencia de la media  $\pm$  DE entre las 2 mediciones fue de  $0,01 \pm 0,15$  mm (rango entre  $-0,34$  y  $+0,30$ ).

Además, los pacientes con progresión radiológica clínicamente relevante según los resultados de estudios previos, fueron definidos por consenso de expertos antes que el código del estudio fuera abierto así como aquellos con una disminución del JSW mínimo de por lo menos 0,50 mm.<sup>(17)</sup>

Las evaluaciones clínicas de los pacientes fueron realizadas 1 mes antes del enrolamiento, en el momento del enrolamiento, en el mes 1 y en el mes 3 luego del enrolamiento y luego cada 3 meses hasta completar los dos años. Los síntomas de OA fueron evaluados por la estimación del dolor por el paciente durante las 48 horas previas, usando un VAS 100–mm y por el Index de OA de las Universidades de Western Ontario y de Mc Master (WOMAC).<sup>(18)</sup>

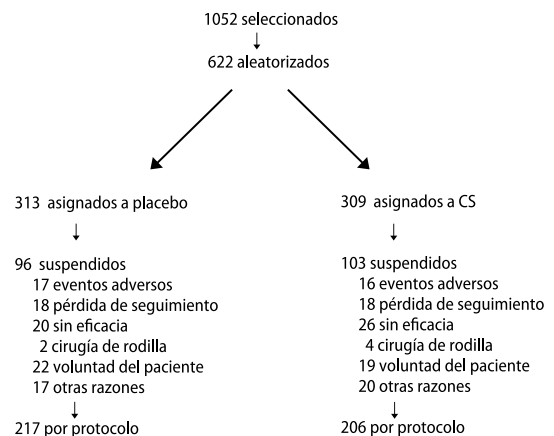


FIGURA 1.

Perfil del Ensayo. CS= condroitín sulfato



La versión VAS del índice WOMAC fue usado con el paciente respondiendo a cada pregunta utilizando el VAS 100–mm. El puntaje WOMAC fue analizado utilizando escalas 100–mm normalizadas. Los criterios de los objetivos secundarios, definidos a priori por el consenso de expertos, incluyó el dolor en la rodilla seleccionada (VAS), puntaje WOMAC (total y subescalas), eficacia global (VAS) evaluada independientemente por el paciente y el médico, el consumo acumulativo de acetaminofeno y el consumo acumulativo de AINEs. Se comparó entre los grupos el porcentaje de abandonos y sus causas. La tolerabilidad fue evaluada en una escala ordinal de 4 puntos (muy

bien, bien, más o menos y mal). Se informó cualquier evento adverso y resultados anormales de las pruebas de laboratorio. (Figura 1).

**Análisis estadístico.** El tamaño de la muestra fue calculado en 600 pacientes en base a recomendaciones disponibles en el momento de la planificación del estudio, con la hipótesis de que habría una diferencia de 0,6 mm en la estrechez del espacio articular en 2 años entre los 2 grupos, con una DE de 0,6 mm, un poder del 80% y un riesgo  $\alpha$  del 5% y un porcentaje de abandonos del 30%.<sup>(5)</sup> Los análisis de intención–de–tratar (ITT) fueron realizados para todos los pacientes aleatorizados, utilizando la última ob-

**Tabla 1.** Características clínicas demográficas en la línea de base de todos los pacientes \*

Características	Todos los pacientes aleatorizados		Pacientes evaluados por 2 años	
	Placebo (n=313)	CS (n=309)	Placebo (n=217)	CS (n=206)
Mujeres, No (%)	209 (67)	216 (70)	143 (66)	145 (70)
Edad en años	61,8 ± 0,5	62,9 ± 0,5	61,6 ± 0,5	62,8 ± 0,6
Índice Masa Corporal kg/m <sup>2</sup>				
Hombres	28,3 ± 0,4	28,3 ± 0,4	28,5 ± 0,5	28,2 ± 0,5
Mujeres	29,3 ± 0,4	28,6 ± 0,4	29,2 ± 0,5	28,3 ± 0,4
Duración de OA de rodilla, en años				
Rodilla Izquierda	6,5 ± 0,4	6,1 ± 0,3	6,4 ± 0,4	6,0 ± 0,4
Rodilla Derecha	6,3 ± 0,4	6,6 ± 0,4	6,3 ± 0,4	6,5 ± 0,4
K/L, % †				
1	19,7	17,4	19,3	19,4
2	21,6	26,2	19,3	25,7
3	58,7	56,4	60,4	54,9
JSW Mínimo, mm	3,81 ± 0,07	3,73 ± 0,08	3,73 ± 0,08	3,72 ± 0,09
Puntaje de Dolor VAS 100–mm	57,3 ± 1,0	57,2 ± 0,9	57,3 ± 1,2	55,4 ± 1,1
Puntaje WOMAC, mm‡				
Total	41,6 ± 1,2	40,5 ± 1,2	41,1 ± 1,5	37,6 ± 1,4
Dolor	40,5 ± 1,2	40,0 ± 1,2	40,0 ± 1,4	37,7 ± 1,4
Función	39,0 ± 1,2	39,2 ± 1,3	39,3 ± 1,5	35,6 ± 1,5
Rigidez	43,5 ± 1,5	42,3 ± 1,5	43,9 ± 1,8	39,4 ± 1,8

\* Con excepción de los lugares indicados, los valores son las medias ± EE. La duración de la osteoartritis (OA) de rodilla se basó en la historia del paciente. No hubo diferencias significativas entre los grupos.

CS = condroitín sulfato; OA = osteoartritis; JSW = ancho del espacio articular.

† El sistema Kellgren/Lawrence (K/L) de grados en las radiografías de articulaciones: 0 = ninguno, 1 = dudoso, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = severo, basado en la apariencia secuencial asumida de osteofitos, pérdida de espacio articular., esclerosis subcondral y formación quística.

‡ Los puntajes del Índice de Osteoartritis de las Universidades de Westwern Ontario y McMaster (WOMAC) representan los puntajes de la suma de la escala analógica visual (VAS) para cada ítem, usando la escala de normalización 100–mm.

servación llevada a cabo con una aproximación cercana. Los análisis completos por protocolo se realizaron en los pacientes que completaron el período de observación de 2 años.

Las características en el momento de la inclusión fueron evaluadas por el chi-cuadrado o por el test exacto de Fisher para variables cualitativas, el test de tendencia lineal chi-cuadrado para variables semicuantitativas con pocas clases y tests no paramétricos para variables cuantitativas. En caso de existir una diferencia entre los 2 grupos de tratamiento, fue planificado un análisis ajustado adicional. Los análisis de varianza para mediciones repetidas también tuvieron que ser realizadas con los valores de las variables o con los rangos según la distribución fuera normal o no.

La variación del JSW mínimo fue planificado para ser analizado por test de *t* de Student o un test no paramétrico acorde con la normalidad o la ausencia de ésta en la distribución; el efecto del tratamiento y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) debió ser estimado usando el estimador de Hodges-Lehmann, en caso de distribución no normal.

El porcentaje de pacientes con progresión radiológica fue comparado entre los 2 grupos utilizando el test chi-cuadrado. La sensibilidad de este análisis fue evaluada utilizando otros valores umbrales para la disminución del JSW mínimo de 0,05 mm a 0,7 mm, por escalón de 0,05 mm.

Las medidas de los objetivos secundarios para la evaluación de la modificación de los síntomas, incluyendo los cambios en el puntaje VAS para el dolor, el puntaje total WOMAC y los puntajes de la subescala WOMAC, fueron evaluados utilizando análisis de varianza.

El consumo acumulativo de medicación de rescate fue comparado entre los 2 grupos del estudio utilizando el test de Wilcoxon. Los eventos adversos y el porcentaje de abandono fueron analizados usando el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (2-colas), según fuera lo apropiado. Todos los tests estadísticos fueron de 2-colas. Los valores P menores o iguales a 0,05 fueron considerados significativos.

## RESULTADOS

**Perfil del ensayo.** De los 1052 pacientes considerados, fueron enrolados en el estudio 622 (200 pacientes en Francia, 193 en Bélgica, 129 en Suiza, 65 en los Estados Unidos de Norteamérica y 35 en Austria) y asignados aleatoriamente para recibir CS (309 pacientes o placebo (313 pacientes) (Figura 1). El tiempo acumulativo de distribución de los abandonos fue similar en el grupo CS que en el placebo ( $P=0,4$  test de logaritmo de rango), sin diferencias significativas en la causas para discontinuar. La duración de la participación en el ensayo fue similar en el grupo CS (media  $\pm$  EE 608  $\pm$  13 días, mediana 727 días) y en el grupo placebo (media  $\pm$  EE 620  $\pm$  12 días, mediana 728 días;  $P = 0,7$ ).

Los pacientes de ambos grupos presentaron características demográficas y de la línea de base similares (Tabla 1). La adherencia al tratamiento del estudio fue bueno; por ejemplo, los porcentajes de pacientes que informaron  $>90\%$  de toma de la droga a los 24 meses fue del 91% y 90% en los grupos CS y placebo, respectivamente, sin diferencia significativa entre ambos grupos. El porcentaje de mujeres que recibieron terapia con hormonas de reemplazo fue similar en ambos grupos en todo momento (33% y 31% en el grupo CS y 39% y 35% en el grupo placebo en el enrolamiento [ $P = 0,3$ ] y a los 24 meses [ $P = 0,45$ ], respectivamente).

**Mediciones radiográficas.** La Figura 2 muestra la disminución promedio del JSW mínimo durante los 2 años de estudio. Debido a que la distribución de los valores JSW mínimos difieren de la normalidad, las comparaciones para los criterios principales fueron realizadas utilizando tests no paramétricos y/o análisis de varianza con los rangos de los valores. El análisis de varianza realizado en la población ITT mostró un efecto significativo en el tiempo ( $P<0,0001$  por el test de Fisher) y un efecto significativo en la interacción entre tiempo y efecto del tratamiento ( $P<0,01$  por el test de Fisher) lo que indicó que el efecto del tratamiento au-

mentó significativamente con el tiempo. El análisis ITT demostró un descenso significativo en la pérdida del JSW mínimo en el grupo CS (media  $\pm$  EE  $-0,07 \pm 0,03$  mm) en comparación con el grupo placebo ( $-0,31 \pm 0,04$  mm) entre el momento de inclusión al estudio y el mes 24. El estimador Hodges–Lehmann del efecto medio del tratamiento fue de 0,14 mm (IC 95% 0,06–0,21 mm,  $P < 0,0001$ ).

En el análisis ITT, el porcentaje de pacientes con progresión radiológica (disminución del JSW mínimo de  $\geq 0,25$  mm) fue reducido significativamente en el grupo CS en comparación con el grupo placebo (28% versus 41%;  $P < 0,0005$ ) (reducción del riesgo relativo 33% [IC 95% 16 a 46%]). El número de pacientes que requirió ser tratado fue 8 (IC 95%, 5–17). Una mejora estadísticamente significativa similar con la terapia con CS se observó sin importar el valor umbral entre 0,05 mm y 0,7 mm que fuera testeado (Tabla 2).

Entre las características iniciales de los pacientes, sólo el índice de masa corporal interactuó de manera significativa en el tratamiento,

siendo el efecto del tratamiento más importante con un índice de masa corporal mayor ( $P=0,03$ ).

En el mes 24, el porcentaje de pacientes con falla en el tratamiento de acuerdo a los criterios del Grupo de Respeto a la Ética y a la Excelencia en la Ciencia (GREES)<sup>(19)</sup> fue significativamente menor en el grupo CS que en el grupo placebo (Tabla 3).

Los análisis radiológicos por-protocolo confirmaron una reducción significativa en la disminución del JSW mínimo a los 2 años en el grupo CS (media  $\pm$  EE  $-0,11 \pm 0,04$  mm) en comparación con el grupo placebo ( $-0,39 \pm 0,04$  mm). El estimador Hodges–Lehmann del efecto del tratamiento fue de 0,20 mm (IC 95% 0,11–0,30 mm,  $P < 0,0001$ ). El porcentaje de pacientes con progresión radiológica para un valor umbral de 0,25 mm disminuyó significativamente en el grupo CS en comparación con el grupo placebo (35% versus 48%;  $P= 0,007$ ) (reducción del riesgo relativo 27% [IC 95% 8–42%]). El número de pacientes que requirió ser tratado fue de 5 (IC 95% 4–11). Una mejo-

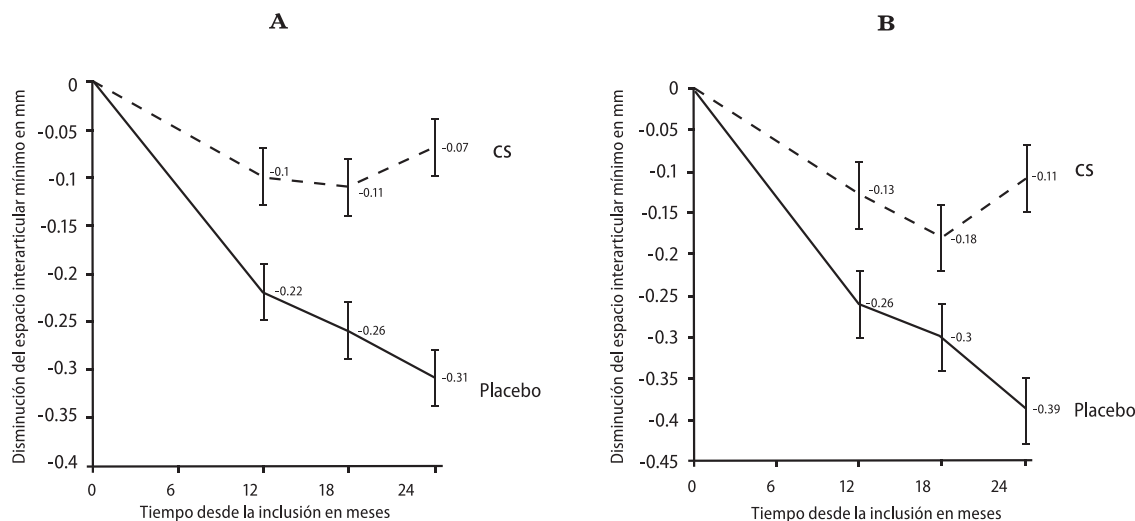


FIGURA 2.

Cambio en el espacio interarticular mínimo a lo largo del tiempo. A, Análisis de intención de tratamiento. B, Análisis por protocolo. Valores representan la media  $\pm$  error estándar. CS = condroitín sulfato..



**Tabla 2.** Análisis de Progresión (JSW 0–0,7 mm) por análisis ITT\*

Umbral JSW	Día 1 a mes 24		
	CS	Placebo	P
0,05 mm	139 (45)	180 (58)	0,002
0,10 mm	124 (40)	163 (52)	0,003
0,15mm	114 (37)	151(48)	0,004
0,20 mm	97 (30)	135 (43)	0,007
0,25 mm	85 (28)	128 (41)	0,0005
0,30 mm	78 (25)	125 (40)	<0,0001
0,35 mm	61 (20)	112 (36)	<0,0001
0,40 mm	53 (17)	104 (33)	<0,0001
0,45 mm	44 (14)	96 (31)	<0,0001
0,50 mm	41 (13)	81 (27)	<0,0001
0,55 mm	33 (11)	73 (23)	<0,0001
0,60 mm	31 (10)	72 (23)	<0,0001
0,65 mm	28 (0)	66 (21)	<0,0001
0,70 mm	26 (8)	57 (18)	0,0003

\* Los valores son números (%) de pacientes, JSW=ancho del espacio articular; ITT=Test de Intención de Tratar; CS= condroitín sulfato.

ra estadísticamente significativa con la terapia con CS se observó a pesar del valor umbral entre 0,05 mm y 0,7 mm utilizado en el test. En el mes 24, el porcentaje de pacientes que experimentaron falla en el tratamiento según los criterios GEES fue significativamente menor en el grupo CS que en el grupo placebo, para la disminución de los umbrales del JSW mínimo entre 0,4 mm y 0,6 mm y un aumento del puntaje WOMAC para el dolor del 25%.

**Síntomas.** El análisis ITT (VAS y subescala WOMAC) demostró una mejora más rápida en el dolor de la rodilla seleccionada en el grupo CS que en el grupo placebo ( $P < 0,01$  para la interacción del efecto del tiempo y el tratamiento por el análisis de varianza de rangos. (Figura 3). El análisis en cada período del ensayo mostró que para la disminución de los puntajes del dolor (VAS), las diferencias entre los 2 grupos a favor del CS fue significativa entre el mes 1 y el 9.

El porcentaje de pacientes respondedores en el mes 6, definidos por la reducción en el puntaje de dolor (VAS) de por lo menos 40% a 60%, fue significativamente mayor en el grupo CS que en el grupo placebo (53% versus 45% [ $P = 0,04$ ]

y 41% versus 32% [ $P = 0,03$ ], respectivamente). El porcentaje de pacientes respondedores a los seis meses, definido por una disminución en el puntaje de dolor (VAS) de por lo menos 40% a 60%, fue significativamente mayor en el grupo CS que en el grupo placebo (28% versus 19% [ $P = 0,01$ ] y 9% versus 4% [ $P < 0,01$ ], respectivamente). El porcentaje de pacientes respondedores a los 6 meses, definido por una disminución en el puntaje WOMAC del dolor de por lo menos 40%, fue significativamente mayor en el grupo CS que en el grupo placebo (41% versus 34% [ $P = 0,05$ ]). Las diferencias entre los grupos en otros criterios sintomáticos (puntaje WOMAC total, rigidez y puntaje de la subescala WOMAC para la función física) no alcanzaron significación estadística.

La eficacia global (VAS) a los 6 meses era mejor en el grupo con CS que en el grupo placebo, según lo evaluado por el paciente (media  $\pm$  EE 42,2  $\pm$  1,8 mm, mediana 45, rango 0–100 versus 36,6  $\pm$  1,7 mm, mediana 32, rango 0–100  $P < 0,02$ ) o el médico (media  $\pm$  EE 39,6  $\pm$  1,6 mm, mediana 40, rango 0–100 versus 34,8  $\pm$  1,7 mm, mediana 29, rango 0–100 [ $P < 0,04$ ]).

El análisis por–protocolo confirmó estos re-

**Tabla 3.** Falla en el tratamiento según los criterios GREEs al mes 24, por análisis ITT\*

Umbral para la disminución en JSW	Aumento del umbral en el puntaje WOMAC del dolor entre día 1 y mes 24					
	20%			25%		
	CS	Placebo	P	CS	Placebo	P
0,3 mm	127 (41,1)	160 (51,1)	0,01	119 (38,5)	157 (50,2)	0,004
0,4 mm	108 (35,0)	144 (46,50)	0,005	100 (32,4)	139 (44,4)	0,002
0,5 mm	98 (31,7)	131 (41,9)	0,009	89 (28,8)	125 (39,9)	0,004
0,6 mm	88 (28,5)	119 (38,0)	0,01	79 (25,6)	113 (36,1)	0,005

Los valores son el número (%) de pacientes. GREEs = Grupo para el Respeto de la Ética y la Excelencia en la Ciencia; ITT= Intención de tratar; WOMAC=índice de osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster; JSW= ancho del espacio articular; CS= condroitin sulfato.

sultados, con una reducción significativamente más rápida en el dolor de la rodilla seleccionada en el grupo CS en comparación con el grupo placebo. Para la disminución en el dolor (VAS), las diferencias entre los 2 grupos fue significativa a favor del CS en el mes 6. La eficacia global (VAS) evaluada por el paciente a los 6 meses fue mejor en el grupo CS que en el placebo (media  $\pm$  EE 46,1  $\pm$  2,1 mm, mediana 50, rango 0–100 versus 39,6  $\pm$  2,2 mm, mediana 35, rango 0–100 [P=0,03]).

En el análisis de ITT, el consumo acumulativo de acetaminofen durante los 2 años fue limitado, y no hubo diferencias significativas entre el grupo CS (media  $\pm$  EE 165  $\pm$  18 gm, mediana 32, rango 0–1,903) y en el grupo placebo (media  $\pm$  EE 169  $\pm$  17 gm, mediana 43, rango 0–2,278 [P=0,5 por el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon]). El consumo de AINEs fue igualmente limitado: si bien no fue estadísticamente significativo, se observó en el grupo CS una tendencia a la disminución del consumo acumulativo de AINEs luego de los 2 años (media  $\pm$  EE 189  $\pm$  22 gm de equivalente a ibuprofeno, mediana 20, rango 0–2,971) en comparación con el grupo placebo (226  $\pm$  24 gm de equivalente a ibuprofeno, mediana 31, rango 0–2,251 [P=0,3]). Los análisis por-protocolo confirmaron estos resultados.

**Seguridad.** La tolerabilidad fue evaluada como muy buena o buena por la mayoría de los pacientes de los grupos CS y placebo (94% y 93%

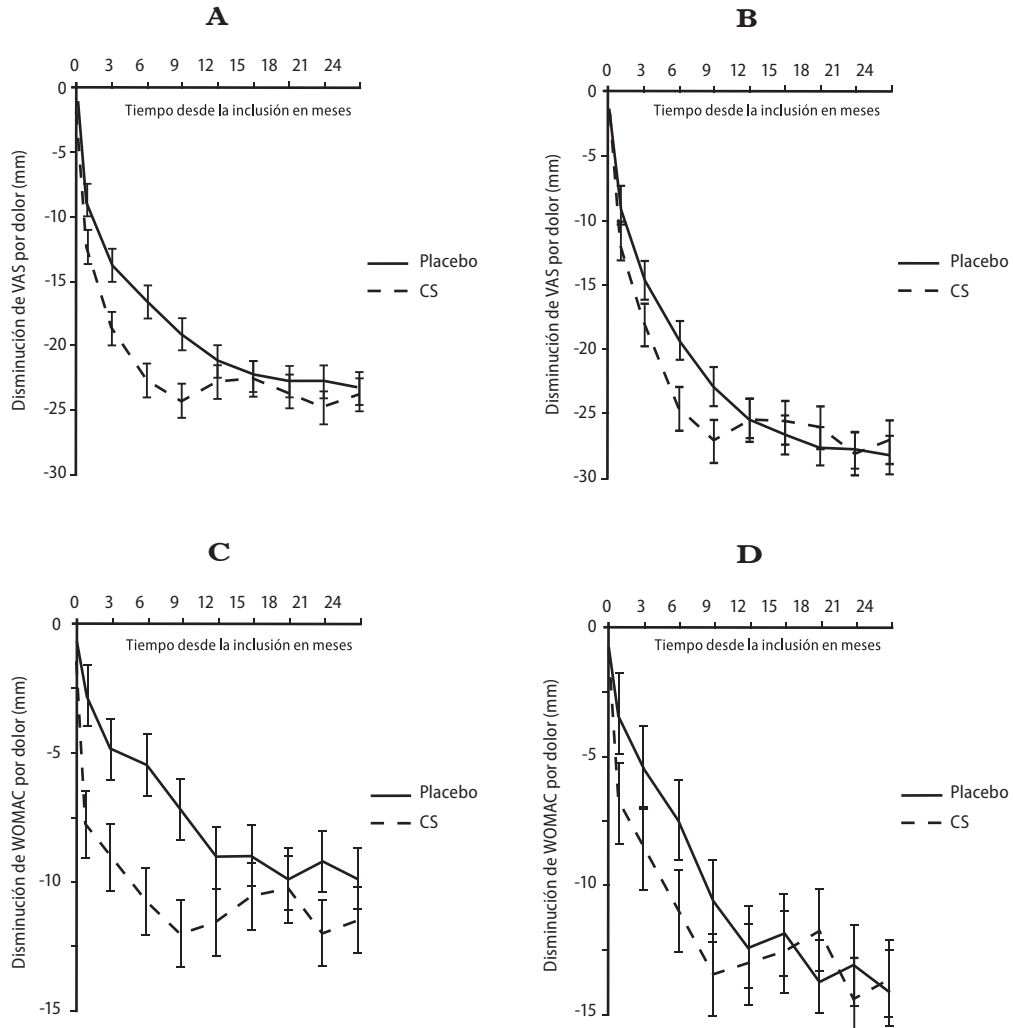
de los sujetos, respectivamente, a los 24 meses: P = 0,6). No hubo diferencias significativas entre el grupo con CS y el grupo placebo en la frecuencia de los eventos adversos durante el ensayo clínico. La mayoría de los eventos adversos fueron transitorios y leves. Los trastornos gastrointestinales se encontraron entre los más frecuentemente informados (6% en el grupo CS y 5,9% en el grupo placebo) Los eventos adversos fueron la causa del retiro de 16 pacientes (5%) en el grupo CS y 17 (5%) pacientes en el grupo placebo (Figura 1). Las pruebas de laboratorio de rutina no mostraron ninguna anomalía de significación en los 2 grupos.

## DISCUSIÓN

En el estudio STOPP se ha demostrado que la administración a largo plazo de CS a lo largo de 2 años puede prevenir la degradación de la estructura articular en pacientes con OA de rodilla. La disminución del JSW mínimo fue reducida significativamente en el grupo con CS en comparación con el grupo placebo. Cuando se analizaron los cambios individuales del espacio articular, un número significativamente menor de pacientes del grupo CS presentó progresión radiológica en comparación con los pacientes del grupo placebo. El CS también disminuyó el dolor en comparación con el placebo, confirmando su efecto modificador de acción

FIGURA 3.

**Cambios en el dolor a través del tiempo.** A y B, El dolor tal como se mide en una escala analógica visual (VAS), por análisis de intención-de-tratar (ITT) (A) y análisis por-protocolo (B), C y D, El dolor medido por el Índice de Osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster, por análisis ITT(C) y por análisis por-protocolo(D). Los valores están en media  $\pm$  EE. CS= condroitín sulfato.



lenta de los síntomas para el tratamiento de la OA.

La validación del estudio está dada particularmente por los resultados consistentes de los análisis de ITT y por-protocolo, la relativamente baja frecuencia de abandono, la alta calidad de la evaluación radiológica y el valor observado para la disminución promedio anual del JSW

mínimo en el grupo placebo, la que es consistente con lo observado en estudios recientes, controlados con placebo.<sup>(1,9-11)</sup>

La evaluación de la droga como un agente potencialmente modificador de la estructura en la OA requiere una medida precisa y reproducible del JSW. En el presente estudio, utilizamos el enfoque de Lyon schuss. Las principales ven-

tajas de esta técnica incluyen una flexión de rodilla reproducible, evitar cambios en las posiciones del paciente debido a la modificación de los síntomas, un buen alineamiento de la meseta tibial media con el haz de rayos X, un tamaño de imagen de la rodilla reproducible y una mayor sensibilidad al cambio.<sup>(14,16,20)</sup> La buena calidad de las radiografías obtenidas en este estudio queda demostrada por la distancia entre los márgenes de la meseta tibial media de  $\leq 1,3$  mm tanto en la línea de base como en el punto final, la que se obtuvo en el 96% de los pacientes.

Fueron propuestos diferentes métodos de validación para la medida del JSW mínimo, tales como métodos visuales (utilizando un compás, una regla o lentes de aumento) y lectura computada de radiografías digitalizadas, lo que fue sugerido para disminuir el monto de errores debido al observador.<sup>(7,20–22)</sup> Utilizamos un método validado de análisis de imagen digital para evaluar el JSW mínimo.<sup>(16)</sup> Varios estudios a largo plazo han mostrado que la velocidad de progresión radiológica debía estar en el rango de 0,1 mm/año.<sup>(9–11,23)</sup> En el presente estudio, la disminución observada en el JSW mínimo en el grupo placebo se encontraba en este rango.

Los efectos protectores de CS sobre la disminución del JSW mínimo observados en nuestro estudio son consistentes con los resultados de un estudio reciente que evaluó el efecto de 800 mg de CS (150 pacientes) o placebo (150 pacientes) administrados durante 2 años.<sup>(11)</sup> Nuestro estudio tiene ventajas metodológicas importantes sobre este último estudio, que incluye una proporción significativa de pacientes con compromiso tibio-femoral lateral o con un JSW mínimo de  $<1$  mm en el momento de la inclusión; a pesar de estas limitaciones ese último estudio mostró una diferencia similar de 0,12 mm en la pérdida del JSW mínimo entre los grupos CS y placebo.<sup>(11)</sup>

En el presente estudio, se observó una mejora significativamente más acelerada en el grupo CS en comparación con el grupo placebo en los primeros 9 meses. Por el contrario, no se ob-

servó diferencia significativa en lo que respecta al dolor entre ambos grupos durante el segundo año. Varias hipótesis pueden dar cuenta de estas variaciones. Se incluyeron sólo pacientes sintomáticos, con un puntaje medio para el dolor (VAS) de 57 mm en ambos grupos; de esta forma, durante los primeros 9 meses del estudio, el efecto sintomático del CS pudo ser confirmado, según quedó demostrado en estudios previos de menor duración (3–6 meses).<sup>(24,25)</sup> También se observó un descenso significativo del dolor en el grupo placebo durante el primer año del estudio, lo que puede ser atribuido parcialmente a la historia natural de la OA: a los 12 meses, los puntajes para el dolor (VAS) en los grupos CS y placebo eran similares y menores (media  $\pm$  EE 31,5  $\pm$  1,7 mm y 32,3  $\pm$  1,6 mm, respectivamente). En estos grupos, en los que una proporción significativa de pacientes no tienen o tienen síntomas leves al año, un mayor efecto del CS era poco probable de observar. Este efecto sintomático del CS confirmado en nuestro estudio, contrasta con los resultados de un estudio reciente controlado de 24 semanas (el Ensayo de Intervención en Artritis con Glucosamina/Condroitín [GAIT]) en el que el condroitín sulfato y glucosamina HCL o su combinación no redujeron significativamente el dolor en comparación con placebo en pacientes con OA de rodilla.<sup>(26)</sup> Varias características del estudio GAIT pueden dar cuenta de estas discrepancias, incluyendo las características de los pacientes, del diseño del estudio y de los criterios de los objetivos.<sup>(27)</sup>

Otros estudios a corto plazo han demostrado que el CS es bastante seguro.<sup>(24,25)</sup> No se observaron diferencias clínicas o de laboratorio significativas entre los grupos CS y placebo en el presente estudio.

La terapia continua con CS a dosis de 800 mg/día fue usada en el presente estudio. Si pueden obtenerse efectos similares con el tratamiento intermitente con CS, según se sugiere en un estudio reciente<sup>(28)</sup>, es algo que queda aún por confirmar.

Mientras que los efectos no relacionados

con el cartílago pueden jugar un rol en el relativamente corto retardo de la acción del CS en los síntomas hallado en ensayos clínicos a corto plazo, los efectos estructurales a largo plazo que demostramos en nuestro estudio pueden atribuirse a los efectos del CS en el metabolismo del cartílago, según lo informado, incluyendo el estímulo de actividades anabólicas y disminución de actividades catabólicas.<sup>(29–31)</sup>

El CS exógeno es absorbido como una masa molecular polisacárida junto a derivados resultantes de la depolimerización y/o la desulfuración parcial.<sup>(32)</sup> Luego de la administración oral del CS se observó un aumento de disacáridos 4 sulfatado y la aparición en el plasma de disacáridos 6 sulfatados en voluntarios sanos.<sup>(32)</sup> La absorción intestinal en humanos parece ser rápida, alcanzando un nivel plasmático pico luego de 2–3 horas (13% como un producto de alto peso molecular y 20% como un componente de bajo peso molecular).<sup>(32)</sup>

La limitación principal de este estudio es que utilizamos una preparación de CS que ha sido aprobada como droga de prescripción; por lo tanto, nuestros resultados no pueden generalizarse a otros productos de condroitín sulfato (o compuestos mixtos) como los disponibles en algunos países como suplementos de la dieta.

Un creciente número de evidencias sugiere que le meta final radiológica subrogada utilizada en este estudio, por ejemplo, la reducción en la pérdida del JSW mínimo, puede predecir un resultado mejor en la OA, incluyendo la indicación para la cirugía articular.<sup>(33–35)</sup> Estudios adicionales con seguimientos más prolongados y diferentes criterios en los objetivos constituyen una garantía para evaluar si los cambios estructurales beneficiosos asociados con el CS demostrado en nuestro estudio pueden predecir una mejora en la progresión a largo plazo de la OA.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank G. Mautone, E. Tajana Messi, A. Lanzarotti, D. Vacher, and C. Robin for their contributions to the coordination and organization of the study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dr. Kahan had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Study design.** Kahan, Uebelhart, De Vathaire, Reginster.

**Acquisition of data.** Kahan, Uebelhart, Reginster.

**Analysis and interpretation of data.** Kahan, Uebelhart, De Vathaire, Reginster.

**Manuscript preparation.** Kahan, Uebelhart, Delmas, Reginster.

**Statistical analysis.** De Vathaire.  
Radiographic assessments. Delmas.

## ROLE OF THE STUDY SPONSOR

IBSA and Genèvevriar Laboratories organized the data collection from each center and agreed to the study design defined by the principal investigator (AK), to the decision by the Scientific Committee (AK, DU, JYR) regarding selection of the center for radiographic measurements (PD), to the data analysis defined by the statistician (FdV) and the Scientific Committee (AK, DU, JYR), to the writing of the original manuscript by the principal investigator (AK) and of its final version approved by the Scientific Committee and the statistician (FdV), to submission of the manuscript for publication, and to the content of the submitted manuscript. Publication of this study was not contingent on the agreement of the study sponsor.

## REFERENCES

- Emrani PS, Katz JN, Kessler CL, Reichmann WM, Wright EA, McAlindon TE, et al. Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:873–82.
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778–99.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905–15.
- Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Banwarth B, Bijlsma JW, 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000;59:936–44.
- Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis [published erratum appears in *J Rheumatol Suppl* 1994;21:2395]. *J Rheumatol Suppl* 1994;41:65–71.
- Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES): osteoarthritis section. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:552–7.
- Altman R, Brandt K, Hochberg M, Moskowitz R. Design and conduct of clinical trials of patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthritis Cartilage* 1996;4:217–43.
- Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M, for the ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a 3-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539–47.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251–6.
- Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113–23.
- Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52: 779–86.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039–49.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494–502.
- Hellio le Graverand MP, Vignon EP, Brandt KD, Mazzuca SA, Piperno M, Buck R, et al. Head-to-head comparison of the Lyon schuss and fixed flexion radiographic techniques: long-term reproducibility in normal knees and sensitivity to change in osteoarthritic knees. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1562–6.
- Reginster JY, Kahan A, Vignon E. A two-year prospective, randomized, double-blind, controlled study assessing the effect of chondroitin 4&6 sulfate (CS) on the structural progression of knee osteoarthritis: STOPP (STudy on Osteoarthritis Progression Prevention) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2006;54:4117.
- Arlot M, Gensburger D, Roux JP, Delmas PD. Does the knowledge of the time sequence of radiographs impact the reading of radiographs in longitudinal studies in patients with knee osteoarthritis? *Osteoporos Int* 2008;19 Suppl 1:59.
- Altman RD, Abadie E, Avouac B, Bouvenot G, Branco J, Bruyere O, et al, for the Group for the Respect of Excellence and Ethics in Science (GREES). Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:13–9.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833–40.
- Abadie E, Ethgen D, Avouac B, Bouvenot G, Branco J, Bruyere O, et al, on behalf of the Group for the Respect



- of Excellence and Ethics in Science (GREES). Recommendations for the use of new methods to assess the efficacy of disease-modifying drugs in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:263–8.
20. Conrozier T, Mathieu P, Piperno M, Favret H, Colson F, Vignon M, et al. Selection of knee radiographs for trials of structuremodifying drugs in patients with knee osteoarthritis: a prospective, longitudinal study of Lyon schuss knee radiographs with the definition of adequate alignment of the medial tibial plateau. *Arthritis Rheum* 2005;52:1411–7.
  21. Piperno M, Hellio le Graverand MP, Conrozier T, Bochu M, Mathieu P, Vignon E. Quantitative evaluation of joint space width in femorotibial osteoarthritis: comparison of three radiographic views. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:252–9.
  22. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP. Is conventional radiography suitable for evaluation of a disease-modifying drug in patients with knee osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:217–26.
  23. Dieppe PA, Cushnaghan J, Shepstone L. The Bristol ‘OA500’ Study: progression of osteoarthritis (OA) over 3 years and the relationship between clinical and radiographic changes at the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:87–97.
  24. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469–75.
  25. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2003;163: 1514–22.
  26. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O’Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354:795–808.
  27. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12: 389–99.
  28. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, de Vathaire F, Piperno M, Mailleux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, doubleblind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:269–76.
  29. Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Chem Anti-Inflam Anti-Allergy Agents* 2005;4:221–34.
  30. Uebelhart D, Thonar EJ, Zhang J, Williams JM. Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 Suppl A:6–13.
  31. Monfort J, Pelletier JP, Garcia-Giralt N, Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis* 2008;67:735–40.
  32. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:768–77.
  33. Maillefert JF, Gueguen A, Nguyen M, Berdah L, Lequesne M, Mazieres B, et al. Relevant change in radiological progression in patients with hip osteoarthritis. I. Determination using predictive validity for total hip arthroplasty. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:142–7.
  34. Bruyere O, Compere S, Rovati LC, Giacovelli G, Deroisy R, Reginster JY. Five-year follow-up of patients from a previous 3-year randomized, controlled trial of glucosamine sulfate in knee osteoarthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2003;48 Suppl 9:S80.
  35. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterova J, Giacovelli G, Olejarova M, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:254–60.

## APPENDIX A: PHYSICIANS AND STUDY CENTERS

The participating physicians and study centers are as follows: J.-C. Balblanc (Hôpital de Belfort, Belfort, France); J.-M. Le Parc, A. Cohen de Lara, L. Darbon (Hôpital Ambroise Paré, Boulogne, France); P. Kremer (Colmar, France); P. Hilliquin (Centre Hospitalier Gilles de Corbeil, Corbeil-Essonnes, France); X. Chevalier, P. Bordet (CHU Henri Mondor, Créteil, France); L. Beraneck (Créteil, France); E. Gibert (Centre Jeanne Hachette, Ivry sur Seine, France); P. Breville (Issy les Moulineaux, France); J.-M. Lamoulere (La Seyne sur Mer, France); A. Herraud (Hôpital Robert Boulin, Libourne, France); P. Crozes (H. I. A. Desgenettes, Lyon, France); O. Bonidan (Centre Hospitalier de Mulhouse, Mulhouse, France); P. Dessauw (Centre Hospitalier Général de Narbonne, Narbonne, France); T. Debas (Ormesson sur Marne, France); L. Euler-Ziegler, J.-C. Lapraz, P. Flory (CHU de Nice, Hôpital de l'Archet, Nice, France); L. Schifano (Institut Marin St. Pierre, Palavas les Flots, France); A. Kahan, X.-V. Pham (Hôpital Cochin, Paris, France); C. Cadet, P. Bouchacourt, E. Maheu, P. Chazerain, P. Khalifa, P. Maury (Paris, France); E. Vignon, M. Piperno, P. Mathieu, F. Colson, T. Conrozier (Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Benite, France); P. Ichai, G. Masson (Poitiers, France); C. Alexandre (Hôpital de Bellevue,

Saint Etienne, France); E. Krause (Strasbourg, France); J.-L. Kuntz (Hôpital Haute-Pierre, Strasbourg, France); J. Ouaniche, H. Melquiond (Toulon, France); J. Hautin, P. Tauveron (Tours, France); J. Pourel, D. Loeuille (CHU de Nancy Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy, France); J.-P. Devogelaer, D. Manicourt, T. Besse, A. Nzeusseu Toukap (Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgium); J.-Y. Reginster, A. Kvasz, A. N. Taquet, C. Lousberg, N. Sarlet, I. Pevee, J. Delvigne, B. Zeevaert (CHU Centre Ville, Polycliniques Universitaires L. Brull, Liège, Belgium); D. Uebelhart, D. Frey, S. Blumhardt, B. Salzmann, B. A. Michel (Universitätsspital Zürich, Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Zürich, Switzerland); R. Theiler, M. Von Dechend, P. Hasler (Kantonsspital Aarau, Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Aarau, Switzerland); T. P. Lehmann, A. Vogt (Bern, Switzerland); P. M. Villiger, C. Bachmeier, R. Mattieu, B. Dörig (Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie/Allergologie, Inselspital, Bern, Switzerland); B. Leeb, I. Anel (Lower Austrian Centre for Rheumatology Stockerau Hospital, Stockerau, Austria); R. Franz, U. Kurtz (Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg, Medizinische Abteilung, Graz-Eggenberg, Austria); and J. A. Block, R. Tharpe (Rush University Medical Center, Chicago, IL).

