

A kondroitin-szulfát helye a szimptomás térdízületi arthrosis kezelésében a CONCEPT- és a MOSAIC-vizsgálatok eredménye alapján*

Szamosi Szilvia dr., Szekanecz Zoltán dr.

Debreceni Egyetem, Debrecen

Az arthrosis (OA) kezelésében alkalmazott kondroitin-szulfát (CS) készítmények hatékonysága és betegségmódosító hatása továbbra is vita tárgyát képezi, annak ellenére, hogy több vizsgálat igazolta a CS-terápia fájdalomcsillapító hatását és az ízületi struktúrára kifejtett radiológiailag igazolt pozitív befolyását. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ajánlása tartalmazza a gyógyszerként előállított CS használatát szimptomás térdízületi arthrosisban 800 mg/nap dózisban. Szerzők a CS hatékonyságát alátámasztó CONCEPT- és MOSAIC-vizsgálatok eredményeit ismertetik. Az első nagy létszámú beteget felölelő prospektív, randomizált tanulmány, a CONCEPT eredményei alapján a szimptomás térdarthrosis kezelésében alkalmazott kondroitin-szulfát gyógyszerkészítmény megegyező hatékonyságú a celecoxibbal, és szuperiorinak bizonyult a placebohoz képest. A másodikként megnevezett 2 éves multicentrikus vizsgálatban kvantitatív MR segítségével követett térdízületi OA-ban a CS hatékonyabbnak bizonyult a porc-térfogatvesztés csökkentésében, mint a celecoxib. A fenti eredmények alapján mindkét szerzőcsoport úgy véli, hogy a gyógyszer minőségű CS-nak elsővonalbeli terápiás szerepe van a térdízületi OA kezelésében.

KULCSSZAVAK: arthrosis, térdízület, kondroitin-szulfát, celecoxib, lassú hatású fenntartó gyógyszeres terápia

Bevezetés

Az arthrosis (OA) fájdalom, funkciókiesés a leggyakoribb mozgásszervi probléma, mellyel a betegek reumatológus szakorvoshoz fordulnak. A teherviselő ízületeket érintő térd- és csípő OA következményeként kialakult rokkantság nemcsak a beteget és a közvetlen környezetét sújtja, de óriási terhet ró a társadalomra is. A betegség kezelésében alapvető a gyógyszeres és nem gyógyszeres fájdalomcsillapító módszerek alkalmazása, melyekre vonatkozólag több szakmai társaság ajánlása ad útmutatót [1–3]. Az evidencián alapuló ajánlások között ugyan jelentős heterogenitás tapasztalható, de egészen mostanáig, az egyes szakértő csoportok mindegyike egyetértett abban, hogy az analgetikumok, a paracetamol és a nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID) pozitív haszonkockázattal rendelkeznek a térdízületi

THE ROLE OF CHONDROITIN SULFATE IN THE TREATMENT OF SYMPTOMATIC KNEE OSTEOARTHRITIS BASED ON THE RESULTS OF THE CONCEPT AND MOSAIC TRIALS

The use of chondroitin sulfate (CS) in the treatment of osteoarthritis (OA) is still under debate, however a number of studies demonstrated high efficacy of CS in reducing pain and improving the structure of the joints, based on X-ray examinations. The European Medicines Agency guideline includes pharmaceutical-grade chondroitin-sulfate 800 mg/day in the management of knee OA. In this review we report the results of CONCEPT and MOSAIC studies both conducted to prove efficacy of CS in knee OA. The CONCEPT study, a prospective, randomised controlled trial provided evidence for the first time that pharmaceutical grade CS is superior to placebo and similar to celecoxib in reducing pain and improving function in knee OA patients. The other 2-year multicentre study using quantitative MRI demonstrated the superiority of CS over celecoxib at reducing cartilage volume loss in knee OA patients. Based on these findings this formulation of CS should be considered as first-line treatment in the medical management of knee OA.

KEY WORDS: Osteoarthritis, Knee, Chondroitin sulfate, Celecoxib, Symptomatic Slow-acting drugs in osteoarthritis

OA kezelésében [4]. Ezt a konszenzust megdönteni látszanak az utóbbi időben megjelent publikációk a paracetamol használatára vonatkozóan, különösen a magasabb dózisok alkalmazása mellett fellépő toxicitás, nem kielégítő hatékonyság miatt. Az orális NSAID-ok formájának és dózisának átgondolt kiválasztása, a megfelelő biztonságosság szintén előtérbe került a tudományos közleményekben az elmúlt időszakban [5–6]. Ennek köszönhetően az újabb ajánlások már az olyan tüneti, lassú hatású fenntartó gyógyszeres terápiára (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis=SYSADOA) helyezik a hangsúlyt, melyek biztonságossága és tolerabilitása egyaránt megfelelő. A szimptomás térdízületi OA kezelésében a SYSADOA-csoportba tartozó, vényköteles kondroitin-szulfát (CS) és a kristályos glukózamin-szulfát (GS) használatára vonatkozóan egyre több, erős evidenciával rendelkezünk [7–8].

* A szakmai cikk megjelenését az IBSA Pharma Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma a szerző önálló szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető az IBSA Pharma Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

A kondroitin-szulfát helye a térd-OA kezelésében

A CS D-glukuronsav és N-acetil-D galaktózin váltakozó láncából álló szulfatált glukozaminoglikán. A gyógyszerként és a táplálék-kiegészítőként forgalomba kerülő termékek között jelentős különbségek fedezhetők fel az előállításukat, összetételüket és a klinikai hatékonyságukat tekintve egyaránt. Így nem meglepő, hogy számos klinikai vizsgálatban a gyógyszer minőségű CS formula hatékonyabbnak bizonyult az egyéb, alacsonyabb minőségű készítményekhez képest a térd-OA-os fájdalom csökkentésében és a funkció javításában [9]. A Cochrane-munkacsoport nemrégiben publikált szisztemás áttekintő vizsgálatában egyértelműen hatékonyabbnak bizonyult a CS önmagában vagy GS-tal kombinációban a placebohoz képest az OA-os fájdalom kezelésében, mindemellett a CS alkalmazása mellett a súlyos adverz események rizikója is alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest [10]. További vitatott kérdés, hogy vajon a kondroitin-szulfát készítménynek van-e a fájdalomcsillapító hatás mellett az ízületi porc struktúrájára gyakorolt valódi befolyásoló hatása, ún. betegségmódosító terápiás effektusa az OA kezelésében. Több randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) eredménye mutatta, hogy a 800 mg/nap dózisban alkalmazott CS szignifikánsan csökkentette a radiológiai progressziót, az ízületi rés beszűkülését, míg egy pilot-felmérésben MR-vizsgálattal követve a porc térfogatának csökkenését is lassította. Az OA-es ízületben és porc szövetben a CS befolyásolja a chondrocyták sejthalálát, az extracelluláris porc mátrix anabolikus és katabolikus folyamatait pozitív irányba mozdítja, csökkenti a proinflammatorikus és egyéb katabolikus faktorok szintjét, és csökkenti a subchondrális osteoblastok resorptív kapacitását [11–13].

A reumatológustársadalom számára nincsen egyértelmű útmutatás a CS készítmények használatára vonatkozóan, de az előkészületek már megtörténtek. Nagy előrelépést jelentett ez irányban, hogy az EMA elkészítette azt az útmutatót, amely irányadó az OA-os klinikai vizsgálatok tervezéséhez, egységes kivitelezéséhez. Az európai szakértői konszenzus által is támogatott standardizálás részeként legalább 6 hónap időtartamú követés, 3 kezelési kar (placebo és egyéb aktív komparátor, pl. orális NSAID) és 2 elsődleges végpont, a fájdalom és a funkció változásának követése szükséges [14].

Az alábbiakban két olyan – a fenti EMA útmutatásnak megfelelően megtervezett és kivitelezett – vizsgálat eredményeit ismertetjük, melyben a gyógyszer minőségű kondroitin-szulfát hatékonyságát vizsgálták szimptomás térd-OA-ban.

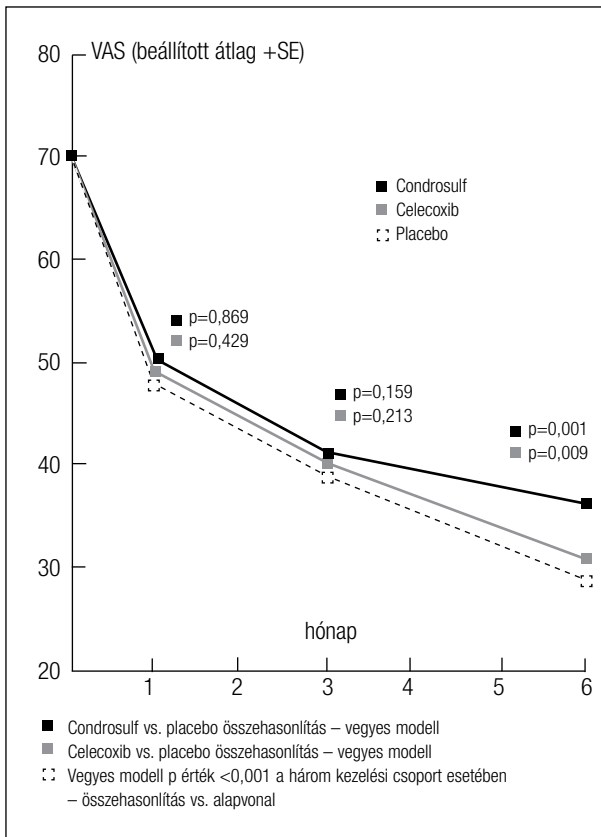
A CONCEPT (ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial) vizsgálat

A vizsgálatban részt vevő országokban (Belgium, Csehország, Olaszország, Lengyelország, Svájc) 2014. június és 2015. október között voltak be olyan 50 év feletti, ambuláns primer térd-OA-ban szenvedő betegeket, akik megfeleltek az Amerikai Reumatológiai

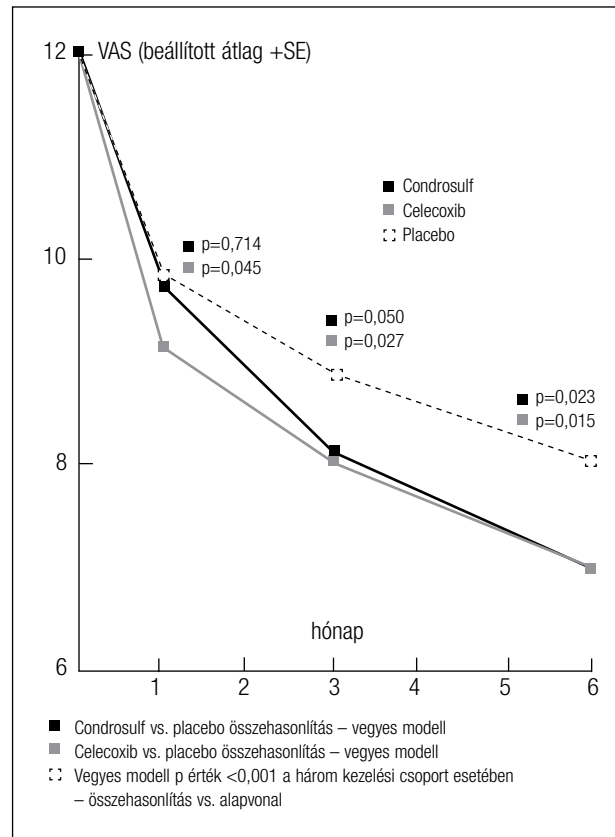
Kollégium (ACR) klinikai és radiológiai diagnosztikai kritériumainak. A beteg beválasztásához a továbbiakban szükséges volt, hogy legalább 3 hónapja fennálló, a vizuális analóg skála (VAS, 0–100 mm) szerinti 50 mm-es értéket elérő fájdalom legyen jelen. A Kellgren-Lawrence- (K-L) féle skála szerinti 4-es radiológiai stádiumú OA kizárási kritérium volt, és nem volt megengedett a vizsgálatot megelőző 6 hónapban bármilyen intraartikuláris injekció használata, 3 hónappal előtte adott SYSADOA készítmény, vagy sorrendben a megelőzően 5 nappal és 10 órával alkalmazott NSAID és paracetamol adása sem. Két elsődleges végpontja a vizsgálatnak a fájdalom és a Lesquesne-index (LI) meghatározása volt. A vizsgálatban kizárólag a CS szimptomás hatásának vizsgálatát tűzték ki célul, így egyéb csont- és porcanyagcsere-markerek meghatározására nem került sor.

A betegeket három csoportba randomizálták; a CS-csoportba kerülő betegek napi 800 mg CS-ot és egy kapszula placebo celecoxibot, a celecoxib-csoportban egy tablettá placebo CS-ot és 200 mg-os celecoxib-kapszulát (Celebrex, Pfizer), míg a placebo csoportban egy tablettá placebo CS-ot és egy kapszula placebo celecoxibot kaptak. A CS tablettá legalább 95%-ban tartalmazott tisztított formájú kondroitin-4- és -6-szulfátot (Condrosulf 800, IBSA Institut Biochimique SA, Pambio-Noranco, Svájc). A betegek 6 hónapon keresztül napi 1 alkalommal esténként 1 pohár vízzel vették be a gyógyszereket. Amennyiben további fájdalomcsillapító igényeltek, 3 g/nap maximális dózisban 500 mg-os paracetamol-tablettát vehettek be. Semmilyen egyéb gyógyszeres vagy nem gyógyszeres beavatkozás használata nem volt megengedett a vizsgálati periódusban. A két elsődleges végpont a VAS fájdalomskála (0–100 mm), valamint a fájdalmat és a funkciót egyaránt integráló LI (pontszám: 0–24) meghatározása volt. Másodlagos végpontok a minimális klinikailag fontos javulást (minimal-clinically important improvement, MCII) elérő betegek aránya, és a betegek által elfogadható tüneti állapot (patient acceptable symptom state, PASS) megítélése volt. A betegség vizsgálóorvos (IGA) és beteg általi globális megítélése (PGA) 5 pontos Likert-skálán történt. Az adverz eseményeket és a kóros laboratóriumi paramétereket szintén rögzítették.

Összesen 603 vizsgálati szert kapó beteg adatait tudták elemezni. Ebből 199-en kaptak CS-ot, 199 beteg celecoxibot, és 205-en részesültek placebo kezelésben. A kiesési ráta és a kivonás oka hasonló volt a 3 kezelési csoportban. A K-L féle radiológiai osztályozás alapján a betegek kb. 50%-a 2-es stádiumú, és 25–25%-a 1-es és 3-as stádiumú OA-ban szenvedett, a súlyosság alapján a három karban szintén egyenletesen oszlottak el a betegek. A fájdalom mértékét jelző pontszámok szignifikáns javulását figyelték meg a kiinduláshoz képest mindhárom kezelési csoportban a 30., 91. és 182. napon ($p < 0,001$). Mind a CS, mind pedig a celecoxib karban statisztikailag nagyobb mértékű fájdalomcsökkenést regisztráltak 6 hónapos kezelés után, mint a placebo karban ($p = 0,001$ a CS, $p = 0,009$ a celecoxib esetén), míg a két aktív kar



1. ábra. A fájdalom változása (VAS)



2. ábra. Az ízületi funkció változása (LI)

között nem volt szignifikáns különbség ($p=0,446$). Az LI pontok szignifikáns javulása mindhárom karban bekövetkezett a 30., 91. és 182. napon ($p<0,001$), és csakúgy, mint a fájdalomskála esetében, itt is nagyobb mértékű LI-pontszámcsökkenés volt tapasztalható a CS és celecoxib karban a 91. és 182. napon, a placebo kapó betegekhez képest ($p=0,050$ a CS, $p=0,027$ a celecoxib esetén a 91. napon, $p=0,023$ a CS, $p=0,015$ a celecoxib esetén a 182. napon). A CS- és celecoxib-csoport között szignifikáns különbség a LI pontszámok tekintetében sem mutatkozott ($p=0,799$ a 91. napon, $p=0,890$ a 182. napon). A 6 hónapos kezelést követően a betegek magasabb arányban érték el az MCII-t (20 mm-es VAS-csökkenés) a CS (68%) és a celecoxib (69%) csoportban, mint a placebokezeltekben (61%), azonban ez a különbség nem volt szignifikáns. Hasonló eredmények születtek a PASS-t elérő betegek tekintetében. A CS, celecoxib és placebo karban rendre 57, 59 és 49% volt az elfogadható tüneti állapotot elérő betegek aránya, de a különbség csak a celecoxib-placebo összehasonlításban volt szignifikáns ($p=0,047$). Amennyiben a 40 és 50%-os fájdalomcsökkenést és LI-pontszámjavulást elérő betegek arányát vizsgálták, a CS- és celecoxib-kezelés mellett magasabb volt a pozitív válaszadók száma, mint a placebo csoportban, de a két aktív kar között nem találtak különbséget. A 182. napi adatok elemzése alapján a kezelőorvos és a betegek globális betegségmegítélése szignifikánsan jobb volt a CS- és celecoxib-csoportban a placebohoz viszonyítva ($p=0,027$ a CS, $p=0,013$ a celecoxib

esetén). A leggyakoribb adverz esemény a hasi fájdalom és diszkomfortérzés volt, 2,5%-ban a CS, 4,5%-ban a celecoxib- és 2,9%-ban a placebo-csoportban jelentkezett. A kezeléssel összefüggő adverz események, gyógyszerreakciók, súlyos adverz események előfordulása között nem volt különbség a három karban (1., 2. ábra).

A CONCEPT volt az első olyan evidencián alapuló – új EMA-kritériumok alapján felépített – vizsgálat, amely a SYSADOA-készítmények hosszan tartó hatékonyságát bizonyította térd-OA-ban. Mind a gyógyszer minőségű kondroitin-szulfát, mind a celecoxib szuperiornak bizonyult az elsődleges és másodlagos végpontot jelentő betegségkimeneteli paraméterek (fájdalomcsökkenés, LI, MCII, PASS, PGA, IGA) tekintetében is a placebohoz képest [15].

A MOSAIC (24 MONTH study on Structural changes in knee osteoarthritis Assessed by MRI with Chondroitin sulfat) vizsgálat

Ebben a 24 hónapos randomizált, kettős vak placebo-kontrollált vizsgálatban synovitis klinikai jeleivel kísért szimptomás térd-OA-os betegek porctérfogatának csökkenését vizsgálták MR segítségével CS- és celecoxib-kezelés mellett. A 40 év feletti alanyokat Kanadában, Quebecben válogatták be 4 privát klinika és egy ambuláns rendelés beteganyagából, akik az ACR klinikai és radiológiai kritériumainak megfelelően térd-OA-ban szenvedtek. A vizsgálatban való részvétel

további feltételei a K-L-féle radiológiai skálán 2–3-as súlyossági fokozatú eltérés, a térd röntgen vizsgálat során álló testhelyzetben a mediális ízületi rés szélességének legalább 2 mm-es értéke, valamint a VAS fájdalomskálán járáskor értékelt legalább 40 mm-es pontszám. A betegek 1:1 arányban részesültek gyógyszerként előállított CS 1200 mg-os dózisában (3x400 mg kapszula), vagy 200 mg celecoxib (egy 200 mg-os celecoxib + 2 placebo kapszula) kezelésben 24 hónapon keresztül. Maximum 3 g/nap dózisú acetaminophen használata megengedett volt, azonban egyéb NSAID bevétel nem. A vizsgálat elsődleges végpontja a térd laterális kompartmentjében bekövetkező porctérfogat méretének csökkenése volt a 24 hónapos követési idő alatt. A másodlagos végpont a fenti paraméter változása a mediális kompartmentben, a synovitis súlyossági foka (synoviális membrán vastagság), csontvelői érintettség mértéke és a synoviális folyadék térfogatának növekedése. A betegség értékelésében még az alábbi paraméterek követése történt: a térdfájdalom mértéke a VAS-skálán, a WOMAC- (Western Ontario és McMaster Universities Osteoarthritis Index) pontszám, az SF-36- (Short Form-36 General Health) pontszám, klinikai tünetek vizsgálata, vitális paraméterek és laboratóriumi vizsgálatok, fájdalomcsillapító szedésének és az adverz eseményeknek a rögzítése. A térdízület MR-vizsgálata a kiinduláskor, majd 12 és 24 hónap elteltével történt meg. A porctérfogat elemzését két musculoskeletal radiológiai jártas szakember végezte Cartiscope komputerprogram (ArthroLab, Montreal, QC, Kanada) segítségével. A térfogatváltozást az aktuális és a beváltaskor mért érték különbségéből számították ki. A synoviális membrán vastagságának mérése négy releváns területen (ROI), a mediális és laterális ízületi részben, valamint a suprapatellaris bursa mediális és laterális külső falán történt. A csontvelőléziókat (BML) is ugyanazzal a szekvenciával vizsgálták, mint az ízületi porcot a teljes térd területén. BML hiánya esetén „0” pontszámmal, a vizsgált felület <25%-át, 25–50%-át, vagy >50%-át érintő BML jelenléte esetén az eltéréseket 1, 2 vagy 3-as pontszámmal súlyozták.

A vizsgálatban összesen 194 beteget randomizáltak fele-fele arányban a CS és celecoxib karba, ahol az egyes betegpopulációk jellemzői csak a BMI tekintetében különböztek. Bár mindkét csoportban a betegek átlagértéke az obes kategóriába esett, mégis a celecoxib-csoportban magasabbak voltak a BMI értékek. A hatékonysági mutatókat megvizsgálva a laterális kompartment porctérfogat-csökkenésében nem volt szignifikáns különbség a két ágban, míg a mediális kompartmentben és a mediális condyluson a porcvésztes szignifikánsan kisebb volt a CS-csoportban ($p=0,018$ és $p=0,008$), mint a celecoxib-kezeltekben a 24 hónapos követési idő elteltével. A synoviális membrán vastagsága nem különbözött sem a kiinduláskor, sem bármelyik későbbi időpontban az egyes kezelt csoportokban. A CS kezelt betegeknél azonban szignifikánsan kisebb mértékű volt a synovium-vastagság növekedése, mint a celecoxib karban ($p=0,030$), ráadásul a CS-csoportban a synoviális vastagság csökkenése inverz korrelációt mutatott a porctérfogatvesztés

mértékével ($p=0,036$). A synoviális folyadék mennyisége és a BML tekintetében nem volt különbség a két csoportban, sem a későbbi követés során az egyes csoportokban a kiindulási értékhez képest. Az ízületi duzzanat és folyadékgyülem incidenciája mindkét terápiás csoportban csökkent, a változás mértéke a CS-csoportban 42%, a celecoxib-kezeltekben 29% volt 24 hónap elteltével. A betegség tüneteit és az ízületi funkciót vizsgálva mindkét kezelési karban javulás volt tapasztalható. A WOMAC-pontszámok csökkenése markánsabb volt a celecoxib-, mint a CS-karban, de a különbség csak a 3. hónapban volt szignifikáns. A vizsgálat végén 24 hónap után a WOMAC-csökkenés a CS- és celecoxib-csoportban rendre 36 és 42% volt. A VAS-skálán jelölt fájdalomcsökkenés mértéke sem különbözött szignifikánsan a két karban, 38 és 43% volt a CS és celecoxib esetében. A biztonságossági adatokat elemezve legalább egy adverz esemény előfordulását a CS- és a celecoxib-kezelteknél 80,4 és 81,4%-ban figyelték meg. Leggyakrabban nasopharyngitis, arthralgia, dyspepsia, fejfájás és háti gerincfájdalom volt a jellemző tünet. A betegnek a vizsgálatból történő kivonását indokló adverz esemény szintén hasonló arányban fordult elő a két csoportban.

Összességében tehát ez volt az első olyan 24 hónap időtartamú randomizált kontrollált vizsgálat, amely MR segítségével igazolta a gyógyszer minőségű kondroitin-szulfát superioritását a celecoxib-terápiához képest a térdízületi OA hosszú távú progressziójának gátlásában. Emellett mindkét gyógyszeres kezelést ugyanolyan hatékonynak bizonyult az OA tüneteinek csökkentésében a vizsgálat teljes időtartama alatt [16].

Összefoglalás

A fenti két nagy betegszámot felölelő, hosszabb követési időt magában foglaló vizsgálat eredményei alapján a gyógyszerként előállított kondroitin-szulfát hatékonynak bizonyult a térdízületi arthrosis tüneteinek csökkentésében, és pozitívan befolyásolta a porc strukturális eltéréseit. Mindezek mellett a gyógyszerkészítmény biztonságossági profilja is rendkívül előnyös, így a beteggel való konzultációt követően a térdízületi OA-os betegek többségének ajánlható már a terápiás lépéscső kezdetén.

Irodalom

- [1] Bruyere, O., Cooper, C., Pelletier, J. P., et al.: An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014, 44, 3, 253–263.
- [2] Bhatia, D., Bejarano, T., Novo, M.: Current interventions in the management of knee osteoarthritis. *J Pharm Bioallied Sci* 2013, 5, 1, 30–38.
- [3] Cutolo, M., Berenbaum, F., Hochberg, M., et al.: Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015, 44, 611–617.
- [4] Bannuru, R. R., Schmid, C. H., Kent, D. M., et al.: Comparative effectiveness of pharmacologic interventions

- for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015, 162, 46–54.
- [5] Roberts, E., Delgado Nunes, V., Buckner, S., et al.: Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016, 75, 552–559.
- [6] da Costa, B. R., Reichenbach, S., Keller, N., et al.: Effectiveness of non-steroidal antiinflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2016, 387, 2093–2105.
- [7] Jordan, K. M., Arden, N. K., Doherty, M., et al.: EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for the International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 12, 1145–1155.
- [8] Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., et al.: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006, 354, 8, 795–808.
- [9] Martel-Pelletier, J., Farran, A., Montell, E., et al.: Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules* 2015, 20, 3, 4277–4289.
- [10] Singh, J. A., Noorbaloochi, S., MacDonald, R., et al.: Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 1, CD005614
- [11] Wildi, L. M., Raynaud, J. P., Martel-Pelletier, J., et al.: Chondroitin sulfate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 6, 982–989.
- [12] Chan, P. S., Caron, J. P., Orth, M. W.: Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitor sin interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am J Vet res* 2005, 66, 11, 1870–1876.
- [13] Tat, S. K., Pelletier, J. P., Verges, J., et al.: Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: *Arthritis Res Ther* 2007, 9, R117.
- [14] Reginster, J. Y., Reiter-Niesert, S., Bruyère, O., et al.: Recommendations for an update of the 2010 European regulatory guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis and reflections about related clinically relevant outcomes: expert consensus statement. *Osteoarthritis Cartilage* 2015, 23, 2086–2093.
- [15] Reginster, J. Y., Dudler, J., Blicharski, T., et al.: Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* May 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210860.
- [16] Pelletier, J. P., Raynaud, J. P., Beaulieu, A. D., et al.: Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther* 2016, 18, 1, 256.

Levelezés: Szamosi Szilvia dr., DEÁOK Reumatológiai Tanszék, e-mail: szamosi.szilvi@gmail.com