

Menor uso de antiinflamatorios no esteroideos para la artrosis en los usuarios crónicos de condroitín sulfato: un estudio observacional en farmacias de Francia

Rajaa Lagnaoui^{1,2}, Marie Baumevielle¹, Bernard Bégaud¹, Pierre Pouyanne¹, Gwenaëlle Maurice¹, Fanny Depont¹ y Nicholas Moore¹

¹ Universidad Victor Segalen, Departamento de Farmacología; INSERM U657, Burdeos, Francia

² Lagnaoui consulting, Biarritz, Francia

Texto recibido el 30 de septiembre de 2005; aceptado el 4 de abril de 2006

Palabras clave:

artrosis; condroitín sulfato;
AINE; analgésicos;
estudio observacional; uso
de medicamentos

Abstract - En ensayos clínicos se ha demostrado que el uso prolongado de condroitín sulfato (CS), tiene una eficacia sintomática en la artrosis comparable a la de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con una presencia significativamente menor de efectos secundarios. Por lo tanto, el CS podría reducir el uso de AINE y los riesgos asociados a los mismos. En este sentido, se llevó a cabo un estudio observacional transversal en 199 farmacias de Francia seleccionadas al azar para evaluar el uso concomitante de este tipo de antiinflamatorios en pacientes que toman CS.

A tal efecto, todos los pacientes consecutivos que presentaban una receta de CS fueron reclutados prospectivamente y clasificados en dos grupos: usuarios recientes (hasta 3 meses de uso) y usuarios crónicos (más de 3 meses de uso continuo) de CS. La medida principal era el consumo actual y crónico de analgésicos y AINE. Entre los 844 participantes había 623 mujeres (73,8%) y 221 hombres (26,2%). La media de edad era de 65,9 años. Noventa y ocho pacientes (11,6%) no utilizaban analgésicos ni AINE y 746 (88,4%) utilizaban al menos uno de estos medicamentos. Comparados con los usuarios recientes, los usuarios crónicos de CS presentaban un consumo actual (44,4% vs. 52,5%, $p < 0.05$) y crónico de AINE (11,8% vs. 18,5%, $p < 0.05$) y analgésicos (70,3% vs. 79,3%, $p < 0.01$) significativamente menor.

1. Introducción

La artrosis (A) es una causa frecuente de discapacidad física, del aumento de la utilización de recursos sanitarios y del deterioro de la calidad de vida [1,2]. En Francia, la artrosis sintomática afecta a unos cinco millones de personas [3].

Entre los fármacos para el tratamiento de la artrosis se incluyen el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que son una causa frecuente de efectos secundarios potencialmente graves [4,5]. Teniendo en cuenta que los AINE no tienen ningún beneficio a largo plazo [6] y que los riesgos gastrointestinales aumentan con su uso, se han estudiado posibles estrategias para reducir este riesgo [7], como la de intentar disminuir la dosis y la duración del uso de AINE utilizando tratamientos alternativos como el condroitín sulfato.

Los datos clínicos y experimentales demuestran que el condroitín sulfato podría tener una acción antiinflamatoria y condroprotectora gracias a su acción modificadora de la estructura del cartílago [8]. Puesto que no actúa sobre la síntesis de prostaglandinas, no comparte los riesgos y efectos secundarios sistémicos comunes de los AINE. El condroitín sulfato se utiliza en Europa desde hace más de una década para diversas formas de artrosis y últimamente se ha consolidado como tratamiento de primera línea contra esta enfermedad [9]. En metaanálisis recientes se han revisado varios estudios sobre el condroitín sulfato entre los que había ensayos aleatorizados a doble ciego y controlados por placebo publicados y no publicados, utilizando una evaluación sistemática de la calidad. En ellos se demostraban los efectos, desde moderados a importantes, que este fármaco tiene sobre los síntomas de la artrosis [10, 11]. Como se esperaba, las principales limitaciones de los ensayos clínicos relevantes fueron el reducido tamaño de las muestras, el corto periodo de seguimiento y la falta de representatividad de "la vida real" en el uso del medicamento. En este sentido, se ha insistido mucho en la necesidad de llevar a cabo estudios de este fármaco que utilicen diseños diferentes [12].

En un importante estudio clínico reciente en el que participaron 1.258 pacientes con artrosis (GAIT) [13], se observó que tanto la asociación de glucosamina y CS (72% vs. 54,3% del grupo placebo, $p=0,002$) como el celecoxib (69,4%, $p=0,06$) tenían un efecto significativo en pacientes con una puntuación inicial en el WOMAC de dolor de 301-400. La mejoría no fue significativa en los grupos a los que se les administró únicamente CS (61,4%) o glucosamina (65,7%). En otro estudio aleatorizado a doble ciego

no se encontró ningún efecto sintomático en un año pero sí se produjo un retraso significativo del empeoramiento radiográfico de la artrosis de rodilla en comparación con el grupo placebo [14].

El condroitín sulfato es un glicosaminoglicano complejo formado por cadenas de polisacáridos, principalmente unidades de disacáridos tanto sulfatados como no sulfatados. Debido a la presencia de grupos sulfato en diferentes cantidades y en diversas posiciones (posiciones 4 y 6 de los residuos de N-acetil-galactosamina), el condroitín sulfato es una familia muy heterogénea de polisacáridos, en términos de grado de sulfatación y masa molecular [13]. La actividad farmacológica del condroitín sulfato depende de la cantidad y posición de sus grupos sulfato y de su masa molecular [16, 17].

Habida cuenta de la eficacia del condroitín sulfato en ensayos clínicos, parecía lógico esperar que en condiciones reales se observara un menor uso de analgésicos y antiinflamatorios en los pacientes que habían utilizado condroitín sulfato durante al menos 3 meses. Por lo tanto, decidimos analizar la prescripción conjunta de estos fármacos y el CS en condiciones reales. Para ello, llevamos a cabo un estudio observacional en farmacias en el que se compararon los usuarios recientes de CS con los usuarios crónicos en lo que respecta a sus patrones de uso de AINE y analgésicos.

Los resultados confirmaron que el uso crónico de CS estaba efectivamente asociado con un menor uso crónico de AINE.

2. Métodos

Nuestro trabajo consistió en un estudio observacional transversal de pacientes reclutados en farmacias comunitarias tras comprar CS durante un periodo de 20 semanas.

Se seleccionó de forma aleatoria una muestra de 199 farmacias de Aquitania, en el sureste de Francia, a las que se les pidió que incluyeran todos los pacientes consecutivos que presentaran una receta de CS. A las farmacias se les ofreció un pequeño incentivo económico.

Todas aquellas personas que acudieron a la farmacia con una receta de CS eran posibles candidatos, siempre que la receta estuviera a su nombre. Los datos de cada participante, después de dar éste su consentimiento, eran recogidos por el farmacéutico mediante un cuestionario de diez ítems diseñado al efecto y que llevaba de 5 a 10 minutos cumplimentar.

Los datos recogidos fueron las características demográficas del paciente y su historial médico de úlcera gástrica o duodenal. En el historial médico se incluía la descripción del uso, tanto anterior como actual, de CS u otros fármacos de acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis (SYSADOA), como la glucosamina o la diacereína, y de analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos que figuraban una lista cerrada de medicamentos. La pregunta que se planteaba era: "¿Ha utilizado alguna vez un medicamento de esta lista para la discapacidad provocada por su artrosis?" Si la respuesta era afirmativa, seguían haciéndose preguntas sobre el nombre del fármaco, la dosis y duración de las tomas y, en su caso, cualquier modificación que se hubiera producido en la dosificación.

También se recabó información sobre posibles contraindicaciones de los AINE, como el uso concomitante de anti-coagulantes orales, metotrexato y antidiabéticos orales.

Para evitar sesgos de identificación, a los investigadores se les informó de que el objetivo del estudio era determinar las medicaciones concomitantes de los usuarios de CS pero no se les reveló la composición de los grupos de pacientes o la hipótesis del estudio: menor uso de AINE en usuarios crónicos de CS.

3. Análisis estadístico

La fecha índice utilizada para determinar la exposición al condroitín sulfato fue la fecha de la entrevista. De acuerdo con los criterios de inclusión, todos los participantes informaron del uso de condroitín sulfato al menos en el día de la fecha índice. Los pacientes se dividieron en dos categorías mutuamente excluyentes: usuarios recientes de CS (3 meses o menos de uso continuo en el momento de la inclusión) y usuarios crónicos (más de 3 meses continuados).

Se estudió el uso de otros medicamentos también utilizados para la artrosis, incluyendo analgésicos y AINE, en los usuarios crónicos en comparación con su uso por los usuarios recientes de CS. El consumo de AINE también se dividió en dos: uso crónico (más de 3 meses continuados) y uso breve o intermitente. La dosis total de AINE se estimó utilizando equivalentes del ketoprofeno.

Se llevaron a cabo análisis bivariantes con cálculos de Chi cuadrado o análisis de la varianza, y el nivel de significación se estableció en 0,05. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico EPI-INFO, versión 6.04 (CDC, Atlanta, y OMS, Ginebra).

4. Ética

Este estudio se presentó ante el comité para la protección de las personas implicadas en investigaciones biomédicas de Burdeos. No obstante, este comité informó que su opinión no era necesaria ya que se trataba de un estudio puramente observacional que no afectaba al manejo de los pacientes ni suponía riesgo alguno para los mismos. Asimismo, la Comisión Nacional de Informática y Libertad (Comité para la protección de datos) no emitió ningún informe porque todos los datos fueron completamente anónimos desde el principio.

Todos los pacientes y farmacéuticos dieron su consentimiento al estudio.

5. Resultados

El proceso de reclutamiento se llevó a cabo entre marzo y julio de 1996. De la muestra aleatoria de 199 farmacéuticos, solo 144 participaron realmente y devolvieron al menos un cuestionario completado, lo que supone una tasa de respuesta del 72,4%. En la Figura 1 se muestra el diagrama del flujo de farmacias y pacientes.

Tabla 1. Duración del tratamiento con condroitín sulfato.

Duración (días)	n	%
Uso continuo		
< 30	220	26,1
De 30 a 89	181	21,4
De 90 a 179	132	15,6
De 180 a 359	106	12,6
≥ 360	152	18,0
Uso intermitente	53	6,3
Total	844	100%

5.1. Características de los pacientes

Entre las 199 farmacias se reunieron 878 pacientes que cumplían los principales criterios de inclusión, de los cuales, 844 (96,1%) aceptaron participar en el estudio. La muestra estaba compuesta por 623 mujeres (73,8%) y 221 hombres (26,2%), y la media de edad era de 65,9 años (DE 12,2).

Entre los reclutados, 220 eran usuarios recientes (26,1%) de CS, 53 lo utilizaban de forma intermitente y 390 (46,2%) eran usuarios crónicos.

La duración media del tratamiento era de 227,3 días (con un rango de 30 a 719 días). En 428 casos (75,3%), la dosis diaria de CS se situaba entre 800 y 1.200mg.

La Tabla I muestra la distribución de los sujetos en función de la duración del uso de condroitín sulfato.

Entre los usuarios intermitentes, la duración media de los episodios de tratamiento era de unos 3 meses (92,6 días, DE 74,2) y en la mitad de los casos, el espacio de tiempo entre episodios era también de 3 meses. En el análisis no se incluyeron los usuarios intermitentes.

5.2. Uso de analgésicos y AINE

Entre los 844 usuarios de CS, sólo 98 (11,6%) no utilizaban analgésicos, AINE ni ningún otro medicamento para la artrosis. Entre los 746 (88,4%) que afirmaron utilizar al menos uno de estos fármacos, 309 personas (41,4%) utilizaban un solo medicamento, 268 (35,9%) utilizaban dos medicamentos, 118 (15,8%) tres medicamentos y 51 (6%) más de tres.

Se observó un número significativamente inferior de usuarios recientes (44,0% vs. 52,6%, $p < 0,05$) y crónicos (11,8% vs. 18,5%, $p < 0,01$) de AINE entre los usuarios crónicos de CS que entre los usuarios recientes de este fármaco (Tabla II). Por otra parte, en los casos en que se utilizaban AINE, su dosis diaria era inferior en los usuarios crónicos de CS que en los usuarios recientes (162,7 mg vs. 187,6 mg de equivalente de ketoprofeno, $p < 0,01$).

También se observó que el número de usuarios de otros analgésicos era significativamente inferior (70,3% vs. 79,3%, $p < 0,01$) entre los usuarios crónicos de CS que entre los usuarios recientes.

Por último, los usuarios crónicos de CS presentaban menor uso de SYSADOA, como diacereína o insaponificables de aguacate y soja, que los usuarios recientes (17,7% vs. 29,4%, $p < 0,002$).

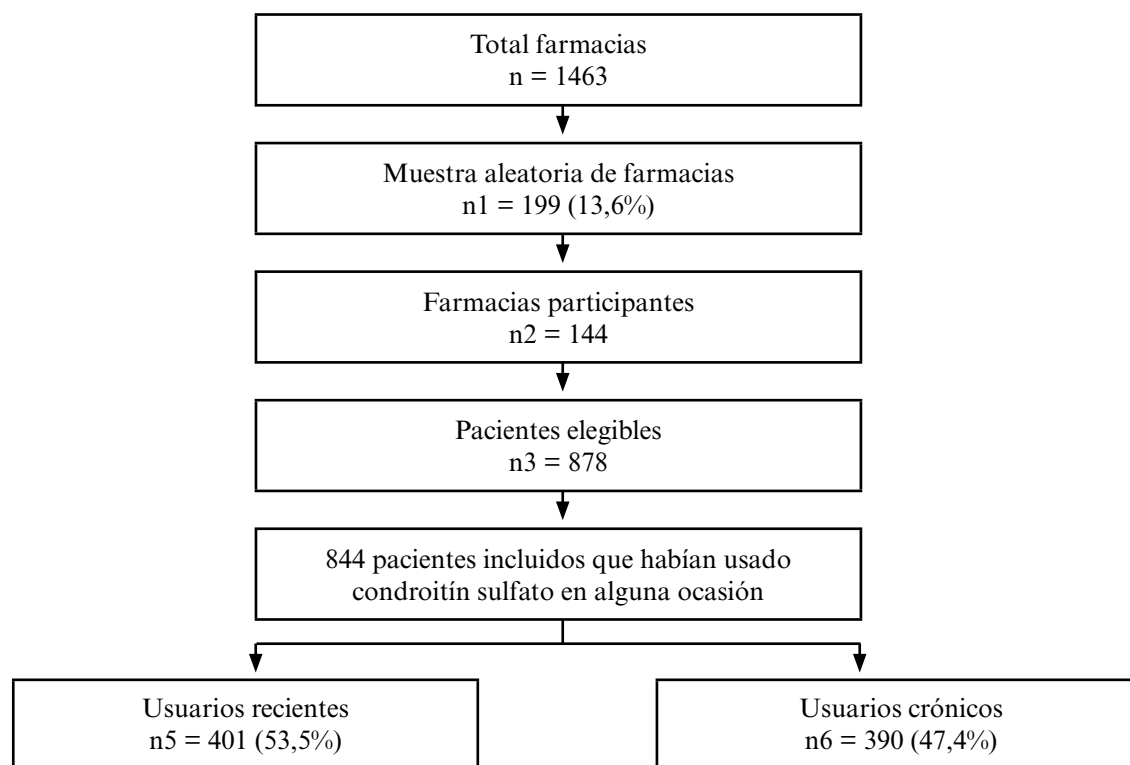


Fig. 1. Diagrama de flujo de la participación en el estudio.

Tabla II. Comparación del uso reciente (< 3 meses) y el uso crónico (≥ 3 meses) de condroitín sulfato.

	Uso reciente (n = 401)	Uso crónico (n = 390)	P
Ratio de sexo	0,36	0,34	NS*
Edad (DS)	64,4 (13,3)	86,7 (10,5)	NS
Contraindicación de AINE	96 (23,8%)	89 (22,8%)	NS
Uso de fármacos			
Uso de AINE	211 (52,6%)	172 (44,1%)	< 0,05
Más de 3 meses	74 (18,5%)	46 (11,8%)	< 0,01
Dosificación† (mg) (DS)	167,6 (80,8)	162,7 (71,8%)	< 0,01
Analgésicos	318 (79,3%)	274 (70,3%)	< 0,01
Fármacos similares‡	118 (26,6%)	89 (17,2%)	<0,002

*NS: No significativo estadísticamente con un nivel de 0,05.

† Dosificación de equivalente a ketoprofeno.

‡ En otros fármacos se incluyó: diacereína, hialuronato, oxaceprol, insaponificables de aguacate y soja.

6. Discusión

El principal hallazgo de este estudio observacional es que en condiciones reales el uso crónico de CS para la artrosis se asocia con un uso menor y a dosis inferiores de antiinflamatorios no esteroideos en comparación con el uso reciente de CS. En este sentido, el consumo menor de analgésicos sintomáticos podría interpretarse razonablemente como indicador de una mejoría de la artrosis. Estos resultados reproducen los de los ensayos clínicos en los que se demuestra que el CS tiene una acción más lenta que los AINE pero más prolongada, lo cual se traduce en una menor necesidad de analgésicos a largo plazo^[18-20]. Este efecto se debe probablemente a la actividad antiinflamatoria y condroprotectora del CS sobre el cartílago artrósico^[21,22].

Este estudio puede adolecer de ciertas limitaciones que podrían afectar a los resultados. La primera es la falta de una población control real. Lo ideal sería que la comparación entre usuarios y no usuarios de CS nos diera una idea del "efecto absoluto" del condroitín sulfato, tal como muestran los ensayos clínicos controlados con placebo. En contrapartida, la elección de dos grupos en nuestro estudio (el de uso crónico frente al de uso reciente) constituye un modelo más pragmático porque se corresponde con la realidad del manejo de la artrosis. Además, de este modo también se evitan sesgos en la prescripción e indicación, ya que estamos comparando básicamente la misma población general en dos etapas diferentes de su tratamiento. La segunda limitación podría ser la ausencia de información explícita sobre la intensidad de la artrosis. Por otra parte nada indica que el menor uso de AINE, especialmente el

uso crónico, en usuarios crónicos de CS se deba, por ejemplo, a un trastorno gastrointestinal, ya que la proporción de historias previas de úlceras y trastornos gastrointestinales era la misma en ambos grupos, tal como era de esperar si procedían de la misma población.

En el estudio se compara el uso concomitante de AINE por los usuarios crónicos de condroitín sulfato frente a los usuarios recientes. Por supuesto, todos los usuarios crónicos de CS fueron alguna vez usuarios recientes, pero no todos los usuarios recientes llegarán a ser usuarios crónicos. Sólo aquellos que obtengan un provecho del uso prolongado seguirán utilizando el condroitín sulfato y obtendrán los resultados positivos que mostramos. Como el nuestro era un estudio transversal, no sabemos qué proporción de usuarios recientes se convirtieron realmente en usuarios crónicos pero lo que sí se demuestra es que aquellos que se benefician del uso del condroitín sulfato presentan un uso menor de AINE.

Por lo que sabemos, no existe ningún otro estudio observacional que describa la asociación entre el uso de CS y otros fármacos para el tratamiento de la artrosis ya que los trabajos publicados hasta la fecha sobre el condroitín presentan otros diseños metodológicos, principalmente el de ensayos aleatorizados. Aunque este tipo de diseños es el único método adecuado para probar la eficacia, lo cierto es que se llevan a cabo en condiciones artificiales y es necesario comprobar si sus resultados pueden ser reproducidos en condiciones normales de uso de los medicamentos. En este sentido, nuestros hallazgos confirman efectivamente los datos publicados sobre el efecto positivo

del condroitín sulfato en los síntomas de la artrosis [10]. En las recomendaciones EULAR para el manejo de la artrosis de rodilla se reconoce que cada vez hay más pruebas que respaldan el uso del condroitín sulfato por sus efectos sobre los síntomas de esta enfermedad [9, 23]. Asimismo sería deseable reducir la dosis y la duración del uso de AINE para disminuir así el riesgo de hemorragias gastrointestinales relacionadas con estos antiinflamatorios [4, 7, 24] sin aumentar otros riesgos como el de fenómenos trombóticos [25, 26], una estrategia que parece ser efectiva [27].

Pero todavía queda mucho por hacer para confirmar los beneficios reales de estos medicamentos de acción lenta en el tratamiento de la artrosis, ya sea sobre los síntomas, sobre los costes o sobre los riesgos asociados con las medicaciones concomitantes.

7. Conclusión

Este estudio observacional demostró que el uso prolongado de condroitín sulfato en la vida real puede estar asociado con un menor uso de antiinflamatorios no esteroideos. Esto podría interpretarse como un indicativo de su eficacia y de que efectivamente disminuye los riesgos y costes relacionados con el uso de AINE.

Agradecimientos. Este estudio fue subvencionado por una beca de los Laboratorios GENEVRIER. Los autores quieren agradecer su participación a los farmacéuticos y pacientes que accedieron a aportar información y sin los cuales el estudio no habría sido posible.

Conflicto de intereses. Los autores han participado en ensayos clínicos, estudios farmacoepidemiológicos, estudios sobre el uso de medicamentos y estudios farmacoeconómicos y revisiones generales en relación con otros medicamentos con similares indicaciones (condroitín sulfato, insaponificables de aguacate y soja, ácido hialurónico, AINE a dosis antiinflamatorias y dosis analgésicas sin receta, inhibidores selectivos de la COX-2) y otros medicamentos de la misma empresa farmacéutica o de otras. Ninguno de los autores es empleado ni depende profesionalmente de ninguna empresa farmacéutica que comercialice este u otros medicamentos. Cualquier remuneración que hayan recibido los autores o sus organizaciones en relación con el estudio o esta publicación no dependían del resultado del estudio ni de la aceptación del artículo, que refleja fielmente los hallazgos y la labor llevados a cabo. La interpretación final de los resultados es responsabilidad del lector. El futuro económico de la compañía que financió este estudio puede verse o no modificado por la publicación del mismo. En cualquier caso, ninguno de los autores tiene acciones

en una empresa farmacéutica y no hay ninguna patente pendiente ni solicitada en relación con este estudio o su publicación. No existe tampoco ningún conflicto de intereses no económicos. Este estudio fue concebido y diseñado por BB, PP y MB. Los datos fueron recogidos por GM y MB, y analizados por MB, RL y NM. BB y MB escribieron el informe inicial sobre el que se basa el presente artículo. Como actual jefe del departamento, NM decidió presentar el estudio para su publicación, pidió a RL que redactara las versiones iniciales del manuscrito y supervisó y editó esta versión final. Todos los autores cumplen los requisitos que figuran en las instrucciones para los autores, y leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Referencias

1. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998;41(8):1343-55.
2. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J. Public Health* 1994; 84(3):351-8.
3. Reygrobelle C, Le Pen C. COART France 2003 report on new socioeconomic data on osteoarthritis in France. *Presse Med.* 2004;33(9 Pt 2):54-6.
4. Henry D, Lim LL, García Rodríguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312 (7046):1563-6.
5. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Epidemiol* 2004;159(1):23-31.
6. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329(7478):1317.
7. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329(7472):948.
8. Brief AA, Maurer SG, Di Cesare PE. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2001;9(2):71-8.
9. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64(5):669-81.
10. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283(11):1469-75.
11. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(13):1514-22.
12. Towheed TE, Anastassiades TP. Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis: evidence is widely touted but incomplete. *Jama* 2000;283(11):1483-4.
13. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. The Efficacy of Glucosamine and Chondroitin Sulfate in Patients with Painful Knee Osteoarthritis (OA): The Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). *En: ACR*; 14 nov. 2005; San Diego; 2005.
14. Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):779-86.
15. Imanari T, Toida T, Koshiishi I, et al. High-performance liquid chromatographic analysis of glycosaminoglycan-derived oligosaccharides. *J. Chromatogr. A.* 1996;720(1-2):275-93.

16. Kostoulas G, Horler D, Naggi A, et al. Electrostatic interactions between human leukocyte elastase and sulfated glycosaminoglycans: physiological implications. *Biol. Chem.* 1997; 378(12):1481-9.
17. Pertuiset E. Efficacité thérapeutique des chondroïtines Sulfates dans l'arthrose. Méta-analyse différenciée du Chondrosulf®. Mise au point sur la structure, la sulfatation et le mode d'action. *Rev. Rhum.* 2002; 69 Suppl.4:157-70.
18. Morreale P, Manopulo R, Galati M, et al. Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 1996;23(8):1385-91.
19. Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 Supl. A: 31-6.
20. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, et al. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 2000;27(1):205-11.
21. Hardingham TE, Venn G, Bayliss MT. Chondrocyte responses in cartilage and in experimental osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1991;30 Supl. 1:32-7.
22. Caterson B, Mahmoodian F, Sorrell JM, et al. Modulation of native chondroitin sulphate structure in tissue development and in disease. *J. Cell. Mol. Biol.* 1990;97(Pt 3):411-7.
23. Jordan KM, Arden NK, 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 international Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62(12):1145-55.
24. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2003(135):43-9.
25. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286(8):954-9.
26. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364(9450):2021-9.
27. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, et al. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2433-40.