

# Estudio a doble ciego sobre el efecto de la dosis de condroitín sulfato 4&6 oral administrado en 1200 mg, 800 mg y 200 mg vs placebo en el tratamiento de la artrosis de rodilla

K. PAVELKA<sup>1</sup>, R. MANOPULO<sup>2</sup>, L. BUCSI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Profesor Asociado  
Instituto de Reumatología  
Praga  
República Checa

<sup>2</sup> División de Ortopedia  
S. Orsola-Malpighi Polyclinic  
Bologna  
Italia

<sup>3</sup> Profesor Asociado  
Departamento de Ortopedia  
Universidad Médica de Semmelweis  
Budapest  
Hungría

## Introducción

La artrosis (A) es la afección articular más común, que afecta aproximadamente al 12% de la población<sup>5</sup>. Es un síndrome heterogéneo, relacionado con la edad, que provoca gran dolor, incapacidad funcional y la necesidad de intervención quirúrgica.

La terapia de la A puede ser bien no farmacológica o farmacológica<sup>4</sup>. El plan de tratamiento debería iniciarse en todos los casos con métodos no farmacológicos como la educación, cambio de régimen alimenticio, rehabilitación y el uso de aparatos de apoyo como ortosis<sup>9</sup>. En el caso que ello sea insuficiente, debería introducirse la intervención farmacológica<sup>11</sup>. Para el alivio del dolor sintomático, se han utilizado, analgésicos, opioides, terapia transdérmica local y agentes intrarticulares.

Según la clasificación del American College of Rheumatology, los medicamentos utilizados para la terapia sistémica de la A pueden ser modificadores de los síntomas o modificadores del curso de la enfermedad<sup>10</sup>. El efecto modificador del curso de la enfermedad no ha sido demostrado de momento para ningún medicamento. Los medicamentos modificadores de los síntomas se clasifican como de acción rápida (analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos [AINEs] y de acción lenta, también denominados SYSADOA (medicamentos de acción sintomática lenta para la A). Condroitín sulfato (CS) pertenece a este tipo de nuevos medicamentos, junto al sulfato de glucosamina, el ácido hialurónico, la diacereína, el aceite de aguacate y de soja. A pesar de las distintas composiciones químicas y mecanismos de acción que probablemente no sean idénticos, estos medicamentos comparten similitudes que las diferencian significativamente de los AINE, y por tanto podemos hablar de un nuevo tipo de medicamentos:

- el inicio del efecto sintomático tiene lugar al cabo de 2-8 semanas,
- poseen típicamente un efecto remanente de 2-6 meses,

- alivian el dolor y la inflamación mediante un mecanismo no-COX, por lo que no existe la típica toxicidad gastrointestinal y, en general, la toxicidad de estos medicamentos es muy baja,
- estos medicamentos son altamente osteotrópicos y se concentran en el cartílago articular
- poseen un efecto potencial modificador del curso de la enfermedad.

Condroitín sulfato ha demostrado características típicas de los SYSADOA en estudios previos. Fue probado en estudios de 2-12 meses de duración frente al placebo y demostró superioridad en todos los ensayos clínicos al reducir el dolor y mejorar la función y calidad de vida<sup>2,3</sup>. UEBELHART ha demostrado posibles efectos modificadores de la enfermedad al retardar la A de rodilla<sup>12</sup> y VERBRUGGEN en la prevención de la evolución de la A en las articulaciones de dedos afectados por A<sup>13</sup>.

La dosis óptima diaria de CS no ha sido aún establecida, puesto que un estudio sobre el efecto de la dosis no estaba disponible. Por tanto, decidimos realizar un estudio sobre el efecto de la dosis a corto plazo (tres meses) con 200 mg, 800 mg y 1200 mg diarios de CS y un placebo.

#### *Objetivos del estudio*

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la dosis de condroitín sulfato con regímenes posológicos de 1200mg frente a 800 mg frente a 200 mg frente a placebo durante un período de 3 meses en pacientes con artrosis fémoro-tibial.

### **Metodología**

Éste fue un estudio en fase III, aleatorizado, a doble ciego, sobre el efecto de la dosis. Los pacientes que presentaban artrosis fémoro-tibial fueron asignados a uno de los cuatro grupos según una clave de aleatorización. La duración del estudio fue de 90 días. Las valoraciones de eficacia y tolerabilidad se evaluaron los días 0, 14, 42 y 90.

#### *Medicación*

Las diferentes preparaciones de CS y el placebo eran indistinguibles y fueron administradas en sobres idénticos.

Desde el día 0 hasta el día 90 los pacientes fueron tratados con un sobre diario de 1200 mg de CS o 800mg de CS o 200 mg de CS o placebo, por la noche, disuelto en 150 ml de agua.

Además, desde el día 0 hasta el día 14 todos los pacientes recibieron 3x50 mg de pastillas de diclofenaco al día.

Se permitió el paracetamol como medicación de recate desde el día 15 en adelante con una dosis máxima de 4g/día. La cantidad exacta del consumo de paracetamol fue registrada en los formularios de los informes de cada caso.

Otros analgésicos, medicamentos no esteroideos, esteroideos intrarticulares, así como terapia re-educacional, fisioterapia o medicina alternativa (mesoterapia, acupuntura) no fueron permitidas durante todo el período de tratamiento.

#### *Evaluación de la eficacia*

Los criterios de eficacia principales fueron el Índice Algofuncional de LEQUESNE para la A de rodilla –ISK<sup>6</sup> y el dolor espontáneo evaluado mediante Escala Analógica Visual (EAV) de 100 mm de HUSKISSON.

Los criterios de eficacia secundarios fueron la valoración de la eficacia global por parte de los pacientes y del médico utilizando una escala de 4 puntos (pobre – regular- buena-excelente) y el consumo de paracetamol desde el día 15 hasta el día 90.

#### *Evaluación de la tolerabilidad*

Las valoraciones de tolerabilidad fueron realizadas por los pacientes utilizando una escala de 4 puntos. Las reacciones adversas se registraron siguiendo buena práctica clínica.

#### *Pacientes*

Los criterios de inclusión fueron:

1. A fémoro-tibial de la rodilla, según criterios del ACR<sup>1</sup>, con síntomas clínicos persistentes durante al menos tres meses;
2. Índice LEQUESNE  $\geq 8$  puntos y dolor en la EAV de HUSKISSON  $\geq 40$  mm (dolor al realizar actividad física diaria);
3. Persistencia de espacio articular establecido por radiografía;
4. Edad por encima de los 30 años.

Los criterios de exclusión fueron:

1. A patelo-femoral aislada (o predominante)
2. Genus varum o valgum  $> 8^\circ$ ;
3. Cirugía de la rodilla durante los 6 meses previos al inicio del estudio;
4. A secundaria (artritis, artropatía metabólica, enfermedad de PAGET
5. SYSADOA en los últimos tres meses;
6. Esteroides intrarticulares durante el último mes.

#### *Evaluación estadística*

Se analizaron edad, peso, altura y parámetros de laboratorio según un Análisis de Variancia (AV) y se calcularon múltiples comparaciones entre grupos (Diferencia Menos Significativa).

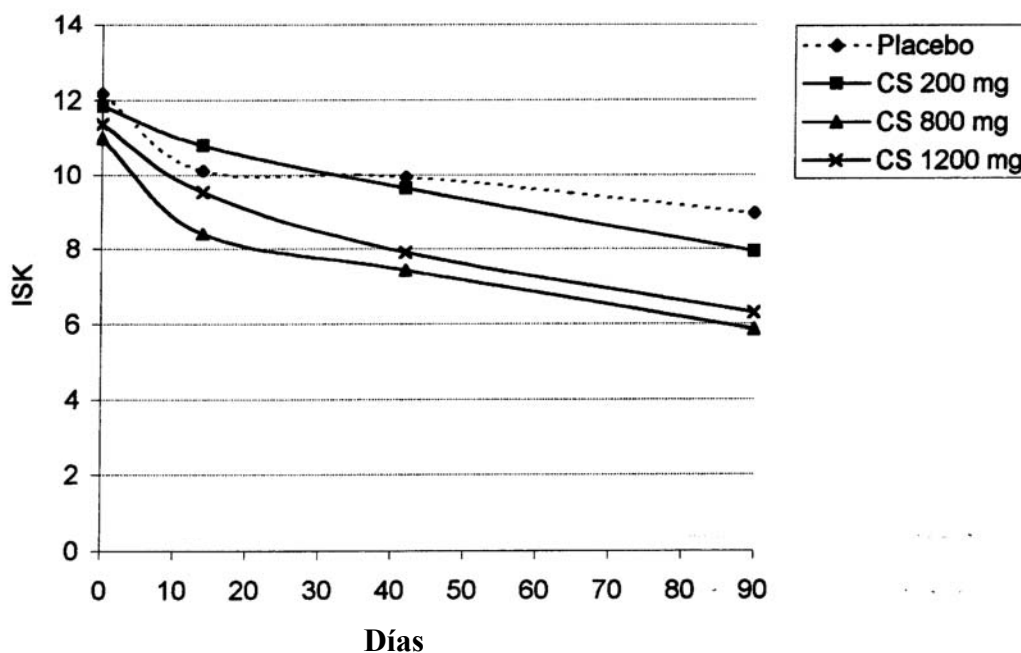


Figura 1.  
Índice LEQUESNE

Se analizaron el sexo, localización del dolor, reacciones adversas y abandonos en tablas de contingencia  $X^2$ .

El consumo de paracetamol fue analizado mediante el test KRUSKALL –WALLIS. Las variables EAV e Índice LEQUESNE fueron analizadas por AV con medidas repetidas y múltiples comparaciones entre grupos (Diferencia Menos Significativa) y calculadas con los análisis con intención de tratamiento (IT). Las valoraciones de eficacia y tolerabilidad, expresadas por el médico y el paciente, fueron analizadas según el test de la tendencia lineal.

El Área Bajo la Curva (ABC) fue calculada según los registros de tiempo (día 0, 14, 42 y 90) como una abscisa de la EAV e ISK. Este parámetro, tras la transformación en raíz cuadrada, fue analizado por un análisis de covariancia (ANCOVA) con valores basales como covariantes.

## Resultados

Las características de los pacientes se presentan en la Tabla 1. En total 140 pacientes fueron elegidos y divididos al azar en 4 grupos de 35 pacientes cada uno. Había 36 hombres (26%) y 104 mujeres (74%). El promedio de edad del grupo de pacientes fue de  $64.9 \pm 10.7$  años, el promedio de duración de los síntomas fue  $4.1 \pm 4.7$  años, el promedio del Índice Lequesne al inicio fue  $11.59 \pm 2.36$  puntos y el promedio de dolor en la EAV fue  $70.0 \pm 11.0$  mm. Los cuatro grupos eran estadísticamente homogéneos para los propósitos de la comparación.

Tabla I

Características de los pacientes al inicio (media  $\pm$  D.E.)

Grupo	Placebo (n= 35)	CS 200mg (n=35)	CS 800mg (n=35)	CS 1200mg (n=35)	p entre grupos
sexo (V/M)	5/30	14/21	8/27	9/26	n.e.
edad (años)	$67.1 \pm 10.4$	$62.6 \pm 11.6$	$63.9 \pm 9.8$	$65.9 \pm 10.6$	n.e.
peso (kg)	$73.1 \pm 12.4$	$72.8 \pm 11.2$	$76.4 \pm 14.2$	$75.2 \pm 15.6$	n.e.
sintomático x años	$3.7 \pm 3.9$	$5.0 \pm 6.0$	$3.7 \pm 3.8$	$3.9 \pm 5.1$	n.e.
índice LEQUESNE	$12.2 \pm 2.6$	$11.8 \pm 2.3$	$11.3 \pm 2.3$	$11.0 \pm 2.1$	n.e.
EAV (mm)	$71.0 \pm 11.1$	$70.3 \pm 12.7$	$68.7 \pm 9.5$	$69.9 \pm 10.8$	n.e.

CS = condroitín sulfato; EAV = Escala Analógica Visual

Tabla IIa

Índice LEQUESNE (media  $\pm$  D.E.)

ABC con medidas repetidas y comparaciones múltiples (Diferencia menos significativa)

	Placebo	CS 200 mg	CS 800 mg	CS 1200 mg
Inicio	$12.7 \pm 2.57$	$11.84 \pm 2.34$	$10.97 \pm 2.04$	$11.36 \pm 2.38$
Día 14	$10.11 \pm 3.06$	$10.79 \pm 3.01$	$8.40 \pm 2.22$	$9.53 \pm 2.63$
Día 42	$9.94 \pm 2.45$	$9.64 \pm 2.99$	$7.41 \pm 2.33$	$7.90 \pm 3.12$
Día 90	$8.97 \pm 3.28$	$7.93 \pm 2.98$	$5.86 \pm 3.34$	$6.29 \pm 2.75$

CS = condroitín sulfato; AV = análisis de variancia

Tabla IIb

Variaciones Delta sobre el Índice LEQUESNE

AV: comparaciones múltiples entre grupos

Placebo	vs	Delta día 14	p	Delta día 42	p	Delta día 90	p
	CS 200 mg	1.00	0.0810	0.03	0.9602	-0.71	0.2122
	CS 800 mg	0.29	0.6175	-0.83	0.1466	-1.93	0.0008
	CS 1200 mg	-0.57	0.3181	-1.73	0.0027	-1.86	0.0013
CS 200mg	vs	Delta día 14	p	Delta día 42	p	Delta día 90	p
	CS 800 mg	0.71	0.2122	-0.86	0.1333	-1.21	0.0343
	CS 1200 mg	-1.57	0.0062	-1.76	0.0023	-1.14	0.0463
CS 800mg	vs	Delta día 14	p	Delta día 42	p	Delta día 90	p
	CS 1200 mg	-0.86	0.1346	-0.90	0.1174	0.07	0.9006

CS = condroitín sulfato; AV = análisis de variancia

### Índice LEQUESNE (ISK)

El estatus funcional de los pacientes en sus vidas diarias fue evaluado mediante el Índice LEQUESNE.

En este parámetro se observó una disminución estadísticamente relevante de los valores medios dentro de cada grupo de tratamiento desde el día 14 en adelante (AV dentro de cada grupo:  $p < 0.001$ ) (Fig.1 y Tab.IIa).

La Tabla IIb registra los resultados estadísticos de múltiples comparaciones entre los grupos calculados con el AV sobre el Índice LEQUESNE.

Las dosis de CS 1200 mg y CS 800 mg fueron significativamente más efectivas que el placebo y que la dosis CS 200 mg. Los resultados fueron evidentes desde el día 42 para el CS 1200 mg, mientras que para la dosis CS 800 mg los resultados sólo fueron evidentes en el día 90. Los valores ABC obtenidos en el ISK de distintos grupos confirmaron que no había diferencia entre CS 200 mg y el placebo ( $p = n.e.$  no específico).

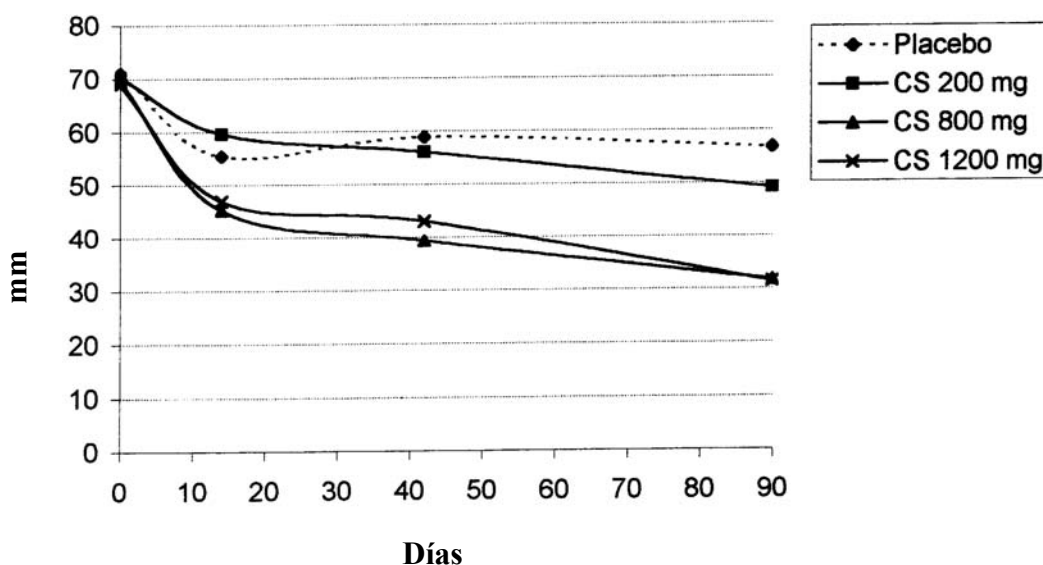


Figura 2

Dolor en la EAV de HUSKISSON

*Tabla IIIa*

Dolor en la EAV de Huskisson (mm) (media  $\pm$  D.E.)

	<b>Placebo</b>	<b>CS 200 mg</b>	<b>CS 800 mg</b>	<b>CS 1200 mg</b>
Inicio	71.0 $\pm$ 11.1	70.3 $\pm$ 12.7	69.6 $\pm$ 9.6	69.0 $\pm$ 10.8
Día 14	55.5 $\pm$ 16.1	59.6 $\pm$ 17.8	45.2 $\pm$ 15.8	46.9 $\pm$ 21.5
Día 42	58.9 $\pm$ 16.4	56.1 $\pm$ 18.7	39.2 $\pm$ 15.8	43.0 $\pm$ 19.8
Día 90	56.8 $\pm$ 21.8	49.1 $\pm$ 17.8	31.7 $\pm$ 18.1	31.4 $\pm$ 19.2

CS = condroitín sulfato; EAV = escala analógica visual

*Tabla IIIb*

Variaciones Delta en la EAV

AV: comparaciones múltiples entre grupos

<b>Placebo</b>	<b>vs</b>	<b>Delta día 14</b>	<b>p</b>	<b>Delta día 42</b>	<b>p</b>	<b>Delta día 90</b>	<b>p</b>
	CS 200 mg	4.77	0.2485	-2.03	0.6234	-7.00	0.0907
	CS 800 mg	-4.43	0.2841	-10.40	0.0121	-21.83	0.0000
	CS 1200 mg	-11.09	0.0075	-21.71	0.0000	-25.31	0.0000
<b>CS 200mg</b>	<b>vs</b>	<b>Delta día 14</b>	<b>p</b>	<b>Delta día 42</b>	<b>p</b>	<b>Delta día 90</b>	<b>p</b>
	CS 800 mg	-9.20	0.0264	-8.37	0.0432	-14.83	0.0004
	CS 1200 mg	-15.86	0.0001	-19.69	0.0000	-18.31	0.0000
<b>CS 800mg</b>	<b>vs</b>	<b>Delta día 14</b>	<b>p</b>	<b>Delta día 42</b>	<b>p</b>	<b>Delta día 90</b>	<b>p</b>
	CS 1200 mg	-6.66	0.1076	-11.31	0.0064	-3.49	0.3990

CS = condroitín sulfato; EAV = escala analógica visual; AV = análisis de variancia

*Tabla IV*

Evaluación de la eficacia por el paciente y el médico

(porcentaje de valoraciones “buena” / “excelente” en los grupos de estudio)

<b>Grupos de tratamiento</b>	<b>Día 14</b>		<b>Día 42</b>		<b>Día 90</b>	
	<b>Paciente</b>	<b>Médico</b>	<b>Paciente</b>	<b>Médico</b>	<b>Paciente</b>	<b>Médico</b>
<b>Placebo</b>	42.9	40.0	17.1	20.0	31.4	40.0
<b>CS 200 mg</b>	31.4	31.4	34.3	37.1	48.6	51.4
<b>CS 800 mg</b>	54.3	48.6	62.9	65.7	82.9	77.1
<b>CS 1200 mg</b>	60.0	54.3	68.6	65.7	68.6	74.3
<b>p entre grupos de tratamiento</b>	0.0490	0.1094	0.0000	0.0000	0.0001	0.0005

CS = condroitín sulfato

#### *Dolor en la Escala Analógica Visual*

Básicamente, estos resultados reflejaban los obtenidos en el Índice LEQUESNE. El dolor de rodilla evaluado por EAV de Huskisson disminuyó de manera significativamente estadística dentro de cada grupo de tratamiento a partir del día 14 en adelante (AV dentro de cada grupo:  $p < 0.001$ ) (Fig. 2 y Tab IIIa). La Tabla IIIb resume los resultados estadísticos de las comparaciones múltiples entre los grupos calculados con el AV sobre la EAV. El día 14, sólo había diferencia estadística entre el placebo y la

dosis más alta de CS (CS 1200 mg). En esta visita de control, los grupos tratados con CS 800 mg y CS 1200 mg no diferían entre ellos pero su efecto farmacológico fue estadísticamente significativo en comparación con la dosis más baja (CS 200 mg). La dosis de CS 200 mg no consiguió un resultado estadísticamente diferente cuando se comparó con el placebo tanto en el día 42 como en el día 90. Por el contrario, ambas dosis CS 800 mg y CS 1200 mg mostraron una diferencia estadísticamente significativa frente al grupo placebo y el grupo CS 200 mg el día 42 y mantuvieron también esta diferencia en el día 90. CS 1200 mg fue más efectivo que CS 800 mg el día 42, pero no hubo diferencias entre ellos al final del estudio (día 90).

El efecto analgésico global expresado en términos de ABC de las escalas de dolor (EAV) fue también analizado mediante ANCOVA y los resultados fueron similares a los obtenidos en la ISK. No hubo ninguna diferencia significativa entre CS 200 mg y el placebo ( $p = n.e.$ ). Las dosis CS 800 mg y CS 1200 mg fueron significativamente más efectivas que el placebo ( $p < 0.01$ ) y también más efectivas que CS 200 mg ( $p < 0.01$ ). No hubo ninguna diferencia entre CS 800 mg y 1200 mg ( $p = n.e.$ ).

#### *Evaluación de la eficacia*

El día 14 no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los cuatro grupos de tratamiento, si consideramos el porcentaje de valoraciones de eficacia registrados como buena/excelente por los pacientes. La diferencia en el porcentaje fue significativamente estadística desde el día 42 en adelante, permitiéndonos concluir que los pacientes que recibieron las dos dosis más altas de CS fueron los más satisfechos con su tratamiento (*Tab.IV*).

#### *Consumo de Paracetamol*

El consumo de paracetamol que tuvo lugar desde el día 15 hasta el día 90 fue registrado para cada paciente. Los resultados se expresaron como el promedio total de pastillas. Estadísticamente no hubo diferencias entre CS 200 mg ( $53.6 \pm 59.3$ ) y el placebo ( $69.6 \pm 68.6$ ). El consumo fue estadísticamente menor en los grupos CS 800 mg ( $31.6 \pm 49.5$ ) y CS 1200 mg ( $38.0 \pm 49.6$ ) que en los grupos placebo y CS 200 mg ( $p < 0.01$ ).

#### *Evaluación de la tolerabilidad*

La valoración de la tolerabilidad global, expresada por el médico y los pacientes, fue registrada como de buena/excelente en la mayoría de los casos ( $p=n.e.$ ).

#### *Efectos adversos*

Por lo que se refiere a los efectos adversos no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento CS y el grupo placebo. Un paciente del grupo CS 200 mg se quejó de una ligera epigastralgia el día 42, mientras que tres pacientes en el grupo placebo registraron leves náuseas, dolor de estómago o digestión difícil.

#### *Abandonos*

Hubo en total tres pacientes que abandonaron el estudio prematuramente (1 placebo, 1 CS 200 mg y 1 CS 1200 mg) y no se observó ninguna diferencia estadística entre los grupos de estudio.

#### *Evaluación de la seguridad de laboratorio*

No se observó ninguna diferencia en los parámetros de seguridad de laboratorio entre y dentro de los grupos de tratamiento.

## Discusión

Este estudio confirmó que CS fue significativamente más efectivo en la supresión del dolor y en el aumento de la función en comparación con el placebo. El efecto de CS tuvo lugar con el tiempo; de hecho, la diferencia sólo empezó a ser evidente a partir de la visita de control del día 42. El efecto estaba en relación con la dosis, ya que dosis de CS 800 mg y CS 1200 mg fueron más efectivas que CS 200 mg, pero no hubo diferencias significativas entre CS 800 mg y CS 1200 mg diarios. Sólo en el día 14, CS 1200 mg fue más efectivo que CS 800 mg. Basándonos en los resultados de nuestro estudio podemos recomendar el siguiente tratamiento: CS 1200 mg para las dos primeras semanas, seguido de CS 800 mg diarios. Como se había demostrado previamente<sup>2</sup>, no había diferencia entre la dosis diaria de CS 1200 mg y la dosis de 3x 400 mg CS/día. Por tanto, teniendo en consideración la comodidad del paciente, la monodosis parece ser la mejor opción.

Una cuestión básica que concierne al tratamiento de la A es ¿qué debería tratarse primero: la enfermedad o los síntomas o ambos? Creemos que la modificación de los síntomas es la opción más importante y que todos los medicamentos potenciales para la A deberían ser principalmente modificadores de los síntomas, por motivos de ética, aceptación del paciente y, posiblemente, una aprobación regulatoria más rápida. Un efecto potencial modificador del curso de la enfermedad debería considerarse únicamente como segundo paso en programas de desarrollo de medicamentos. Además, la progresión natural de la A es muy lenta<sup>7,8</sup> así que no está claro si las radiografías simples disponibles actualmente pueden detectar diferencias entre los grupos de tratamiento (incluso tras estandarización); posiblemente algunas otras técnicas (MRI) o métodos invasivos deban ser empleados en ensayos clínicos con medicamentos potenciales modificadores del curso de la enfermedad artrósica.

En conclusión, CS es un medicamento con una típica actividad SYSADOA y con algunas evidencias de modificador del curso de la enfermedad<sup>1,6</sup>. Es prácticamente no tóxico y debería recomendarse para el tratamiento a largo plazo de la A.

## Resumen

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado a doble ciego sobre el efecto de la dosis comparando tres dosis diferentes de condroitín sulfato (CS 1200 mg, 800 mg, 200 mg diarios) con placebo para el tratamiento de artrosis fémoro-tibial durante un período de tratamiento de tres meses. Un total de 140 pacientes fueron elegidos en tres centros diferentes: uno en la República Checa, uno en Italia y uno en Hungría. El estudio demostró una superioridad significativa para las dos dosis más elevadas de CS, esto es, 800 mg y 1200 mg, en comparación con el tratamiento con placebo y la dosis menor de CS 200 mg. Esta diferencia resultó evidente a partir del día 42 y se mantuvo hasta el final del estudio (día 90). CS 200 mg no fue más efectivo que el placebo. No se encontró ninguna diferencia entre CS 800 mg y CS 1200 mg.

En conclusión, la administración de CS 1200 mg/día durante las dos primeras semanas, seguida de CS 800 mg/día podría recomendarse como pauta terapéutica.

## Referencias

1. ALTMAN RD, ASCH E, BLOCH D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; **29**:1039-1049.



2. BURGEOIS P, CHALES G, DEHAIS J, DELCAMBRE B, KUNTZ JL, ROSENBERG S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/día vs placebo. *Osteoarthritis Cart* 1998;**6**: (Suppl. A) 25-30.
3. BUCSI L, POOR G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 1998; **6**: (Suppl. A) 31-36.
4. HOCHBERG MC, ALTMAN RD, BRANDT K, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995; **38**:1541-1546.
5. LAWRENCE RC, HOCHBERG MC, KELSEY JL, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; **41**:778-788.
6. LEQUESNE M. Indices of severity for OA of the hip and the knee. *Scand J Rheumatol* 1987; **65**: (Suppl.) 85-89.
7. MASSARDO L, WATT I, KATZ BP, et al. Osteoarthritis of the knee joint: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989; **48**:893-897.
8. MAZZUCA SA, BRANDT KD, KATZ BP, et al. Is conventional radiography suitable for evaluation of disease-modifying drugs in patients with knee OA? *Osteoarthritis Cart* 1997; **5**: 217-226.
9. PUETT DW, GRIFFIN MR. Published trials of nonmedicinal and noninvasive therapies of hip and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 1994; **121**: 133-140.
10. Steering committee of OARS. Design and conduct of clinical trials in patient with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 1996; **4**: 217-243.
11. TOWHEED TE, HOCHBERG MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with emphasis on trial methodology. *Semin Arthritis Rheum* 1997; **26**: 755-770.
12. UEBELHART D, THONAR EJM, DELMAS PD, CHANTRAINE A, VIGNON E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cart* 1998; **6**: (Suppl. A) 39-46.
13. VERBRUGGEN G, GOEMAERE S, VEYS EM. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cart* 1998; **6**: (Suppl. A) 37-39.