

Deep In



**OSTEOARTROSI**



# Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment

---

Condroitin solfato altamente purificato: una revisione della letteratura sull'efficacia clinica e sugli aspetti farmacoeconomici nel trattamento dell'osteoartrosi

---

## *Gli autori*

Jean-Yves Reginster, Nicola Veronese

---

Pubblicato in Aging Clin Exp Res (2020).  
<https://doi.org/10.1007/s40520-020-01643-8>.

# Background 1/4

---



L'osteoartrite (OA) è la **malattia muscolo-scheletrica più diffusa** e una delle principali cause di disabilità, associata a un **onere sociale sempre crescente**.

Questa condizione ha un'incidenza che aumenta con l'età: si stima che nel mondo il **9,6% degli uomini e il 18% delle donne** di età superiore ai 60 anni sia colpito da OA sintomatica.

Il principale evento fisiopatologico è l'**assottigliamento della cartilagine articolare** che provoca lo sfregamento delle ossa, causando rigidità, dolore e movimento alterato, con ridotta qualità della vita.

L'80% dei pazienti affetti da OA manifesta **limitazione nel movimento**, mentre il 25% dei pazienti **non è in grado di svolgere le più elementari attività quotidiane**.

# Background 2/4

---



I principali **obiettivi dei trattamenti** disponibili sull'OA mirano ad **alleviare il dolore** e a **rallentare la progressione delle alterazioni della struttura articolare**, migliorando la limitazione funzionale e la qualità della vita.

Il **condroitin solfato di grado farmaceutico (hpCS)** è, tra i farmaci sintomatici ad azione lenta (SYSADOA), **un trattamento fortemente raccomandato dalle recenti linee guida ESCEO** come **terapia di fondo a lungo termine**.

È **efficace**, infatti, **nell'alleviare i sintomi e nel migliorare la mobilità** nei pazienti affetti da OA al ginocchio.

# Background 3/4

---



Il CS viene estratto da tessuti cartilaginei di derivazione animale (solitamente di origine bovina, suina, aviaria o ittica) e purificato.

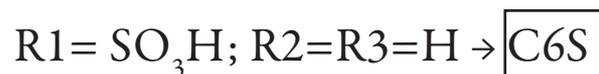
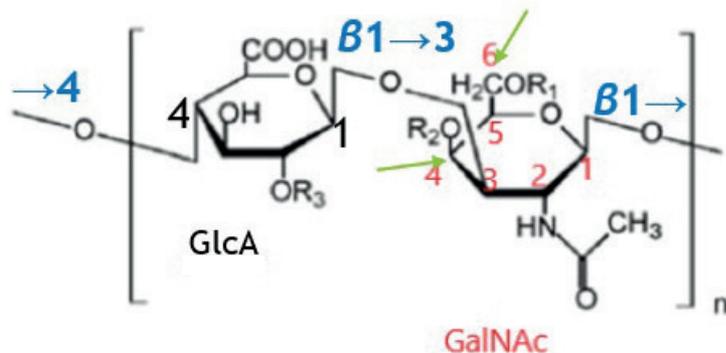
Diversi studi clinici ne hanno documentato l'**efficacia sul dolore e sulla funzionalità articolare** nel trattamento dell'OA di ginocchio, mano e anca a dosaggi di 400, 800 e 1200 mg, e il **profilo di sicurezza molto favorevole**.

Il CS è un polisaccaride della famiglia dei glicosaminoglicani (GAG), formato da n unità disaccaridiche ripetitive, costituite ciascuna da N-acetilgalattosamina (GalNAc) e acido glucuronico (GlcA), uniti con geometria di legame  $\rightarrow 4\text{GlcA}\beta 1\rightarrow 3\text{GalNAc}\beta 1\rightarrow$  (**figura 1**).

# Background 4/4



**Figura 1.** Struttura del monomero di CS. Nell'isoforma condroitin 4 solfato (C4S), è solfato il carbonio 4 del residuo di GalNAc, mentre nell'isoforma 6 solfato (C6S) il sito di solfatazione è il carbonio 6 del residuo di GalNAc.



**GlcA:** acido glucuronico; **GalNAc:** N-acetilgalattosamina. Nella isoforma condroitin 4 solfato (C4S), è solfato il carbonio 4 del residuo di GalNAc, mentre nella isoforma 6 solfato (C6S) il sito di solfatazione è il carbonio 6 del residuo di GalNAc.

# Obiettivo dello studio



.....

Data la rilevanza del trattamento con CS di grado farmaceutico in ambito osteoarticolare, è stata condotta una revisione dell'evidenza pubblicata su Condrosulf® IBSA, medicinale a base di condroitin 4 e 6 solfato (C4S e C6S) in concentrazione non inferiore al 95%.

L'evidenza raccolta è stata raggruppata per tipologia di articolazione colpita da OA, con focus sulla nuova formulazione in oralgel di CS da 1200 mg, effettuando un'analisi comparativa dei dati clinici e una valutazione sugli aspetti farmacoeconomici rispetto agli integratori alimentari (FS).



# Materiali e metodi

---

- ▶ Attraverso le banche dati MEDLINE e PubMed è stata effettuata un'estesa ricerca bibliografica di trial clinici randomizzati (RCT), metanalisi, revisioni sistematiche e articoli condotti sul CS altamente purificato (hpCS) nel trattamento dell'OA.
- ▶ Periodo: 1992-2020.
- ▶ Come criterio di ricerca e selezione delle pubblicazioni, sono state utilizzate parole chiave (keywords)\* in linea con la metodologia di riferimento PICO:
  - **Problema/Paziente o Popolazione:** soggetti con OA
  - **Intervento:** CS
  - **Comparazione:** placebo/nessun intervento
  - **Outcome:** dolore e funzionalità

\*Chondroitin sulfate, pharmaceutical-grade, highly purified, osteoarthritis, knee osteoarthritis, hip osteoarthritis, hand osteoarthritis, food supplement, pharmacoeconomy.

# Risultati 1/32

---



Nella pubblicazione sono riepilogate le evidenze raccolte su:

- ▶ efficacia del trattamento di 800 mg/die di hpCS (Condrosulf®) nell'OA di ginocchio, mano e anca;
- ▶ efficacia e sicurezza della nuova formulazione in oralgel da 1200 mg di hpCS (Condrosulf Unidie);
- ▶ profilo di sicurezza di hpCS;
- ▶ differenza tra CS di grado farmaceutico e integratori alimentari;
- ▶ valore aggiunto di hpCS relativamente agli aspetti di farmacoeconomia.

# Risultati 2/32

---



## *Farmacocinetica*

- ▶ La **tabella 1** riepiloga i parametri di farmacocinetica (PK) registrati dopo l'assunzione orale in 12 volontari sani di una dose singola da 800 mg o di una dose doppia di 400 mg di hpCS a distanza di 12 ore.
- ▶ Nella **figura 2** sono rappresentati i relativi profili farmacocinetici.
- ▶ 24 ore dopo l'assunzione orale, un'alta concentrazione è stata trovata nell'intestino, nel fegato e nei polmoni, organi coinvolti nella demolizione ed escrezione di oligo e polisaccaridi, **ma anche nel fluido sinoviale e nelle cartilagini, dove la molecola tende ad accumularsi.**

# Risultati 3/32



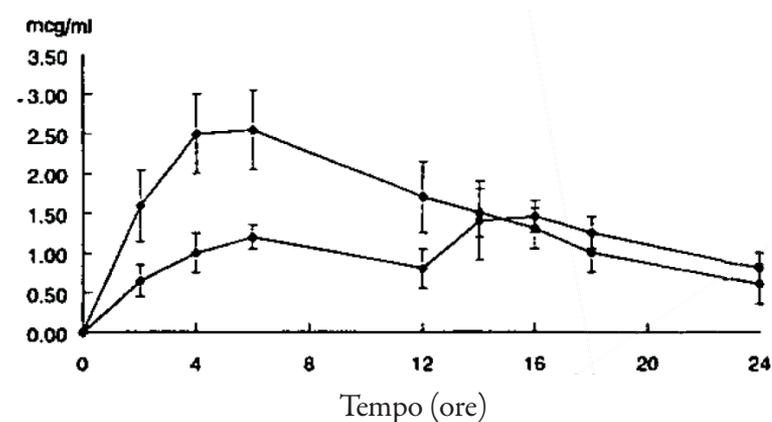
**Tabella 1.** Parametri PK dopo la somministrazione orale di 800 mg di hpCS

	Dose singola 800 mg (media $\pm$ DS)	Dose doppia 400 mg + 400 mg (media $\pm$ DS)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$2,6 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,2^a$
$t_{max}$ (h)	$5,0 \pm 1,0$	$5,2 \pm 1,0^a$
$t_{1/2}$ (h)	$10,3 \pm 6,8$	$10,3 \pm 2,5^b$
$AUC_{0-12h}$ ( $\mu\text{g h/ml}$ )	$23,9 \pm 4,2$	$10,6 \pm 1,7$
$AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g h/ml}$ )	$46,8 \pm 10,1$	$37,3 \pm 9,4$

<sup>a</sup> Dopo la somministrazione della prima dose da 400 mg.

<sup>b</sup> Dopo la somministrazione della seconda dose da 400 mg.

**Figura 2.** Profilo PK dopo assunzione orale di 800 mg di hpCS



# Risultati 4/32

---



## *Farmacodinamica*

- ▶ Nei condrociti, hpCS antagonizza la fosforilazione e l'attivazione di interleuchina 1 (IL-1) indotta dalla proteina chinasi attivata da mitogeni p38MAPK e dalla chinasi regolata da segnali extracellulari Erk1/2, riducendo la traslocazione nucleare del fattore di trascrizione nucleare NF-KB, che innesca e mantiene la cascata infiammatoria.
- ▶ Come conseguenza, diminuiscono l'espressione genica delle citochine pro-infiammatorie IL-1 e TNF e quella di enzimi pro-flogogeni come la fosfolipasi A2 (PLA2), COX-2 e l'ossido nitrico sintasi-2 (NOS-2).
- ▶ Altre azioni che contribuiscono all'attività condroprotettiva di hpCS sono conseguenti all'incremento della sintesi di proteoglicani nella cartilagine articolare, alla riduzione dei processi di apoptosi dei condrociti e alla riduzione della sintesi e/o dell'attività di enzimi proteolitici, tra cui le metalloproteinasi (MMP).

# Risultati 5/32



## Evidenza clinica

La **tabella 2** riepiloga l'evidenza clinica raccolta su hpCS nell'OA.

Condizione Primo autore [rif.] Disegno dello studio	N. pazienti	Trattamento/dosaggio Controllo/dosaggio Follow-up	Risultati, parametri di efficacia primaria
<b>OA dell'anca</b>			
Conrozier 1992 [1] RCT	56	hpCS 3×400 mg/die Placebo 6 mesi	Dolore (VAS); indice di Lequesne; consumo di analgesici; valutazione del paziente, hpCS migliore del placebo
<b>OA del ginocchio</b>			
Uebelhart 1998 [2] RCT pilota	42	hpCS 800 mg/die Placebo 1 anno	Dolore e mobilità generale (VAS) a 3 ( $p < 0,05$ ) e a 12 ( $p < 0,01$ ) mesi hpCS migliore del placebo
Uebelhart 2004 [3] RCT	120	hpCS 800 mg/die Placebo 2×3 mesi in 1 anno	hpCS: maggiore riduzione dell'indice di Lequesne (36% hpCS vs 23% placebo; $p = 0,001$ ); minore riduzione dell'ampiezza dello spazio articolare rispetto al placebo (0,44 vs 0,46 mm; $p < 0,05$ )
Michel 2005 [4] RCT	300	hpCS 800 mg/die placebo 2 anni	Ampiezza dello spazio articolare a 2 anni: con hpCS nessun cambiamento; con placebo -0,14 mm ( $p < 0,001$ vs basale)
Radrigán 2007 [5] Aperto, non controllato	61	hpCS 800 mg/die per 3 mesi follow-up: 6 mesi	Miglioramento del 44,4% nell'indice di Lequesne ( $p < 0,0001$ ) e nel dolore misurato con la scala VAS (56,8% ginocchio destro; 61,7% ginocchio sinistro)
Kahan 2009 [6] RCT	622	hpCS 800 mg/die Placebo 2 anni	Minore riduzione dell'ampiezza dello spazio articolare con hpCS ( $p < 0,0001$ vs placebo); meno pazienti con progressione radiografica con hpCS ( $p < 0,0005$ )

(continua)

# Risultati 6/32



(segue)

Condizione Primo autore [rif.] Disegno dello studio	N. pazienti	Trattamento/dosaggio Controllo/dosaggio Follow-up	Risultati, parametri di efficacia primaria
Möller 2010 [7] RCT	129	hpCS 800 mg/die Placebo 3 mesi	hpCS migliore del placebo nel dolore misurato con la scala VAS ( $p < 0,01$ ) e nell'indice di Lequesne ( $p < 0,05$ ); riduzione nel consumo di analgesici ( $p < 0,05$ )
Wildi 2011 [8] RCT	69	hpCS 800 mg/die Placebo 6 mesi in doppio cieco hpCS 800 mg/die 6 mesi in open label	Minore perdita di volume della cartilagine nel gruppo hpCS rispetto al gruppo placebo ( $p = 0,03$ ). Score BML (bone marrow lesion) subcondrale inferiore nel gruppo hpCS a 12 mesi (compartimento laterale $p = 0,035$ ; condilo laterale $p = 0,044$ )
Montfort 2012 [9] RCT	45	hpCS 800 mg/die paracetamolo 4000 mg/die 6 mesi	Con hpCS riduzione significativa della sinovite rispetto al paracetamolo ( $p < 0,01$ ); hpCS ha ridotto effettivamente l'inabilità funzionale ( $p < 0,01$ )
Reginster 2017 [10] RCT	604	hpCS 800 mg/die celecoxib 200 mg/die Placebo 2 anni	Al giorno 182 diminuzione del dolore misurato con la scala VAS ( $p = 0,001$ hpCS; $p = 0,009$ celecoxib) e riduzione dell'indice di Lequesne ( $p = 0,023$ hpCS; $p = 0,015$ celecoxib) <i>vs</i> placebo

(continua)

# Risultati 7/32



(segue)

Condizione Primo autore [rif.] Disegno dello studio	N. pazienti	Trattamento/dosaggio Controllo/dosaggio Follow-up	Risultati, parametri di efficacia primaria
<b>OA della mano</b>			
Wang 1992 [11] RCT	34	hpCS 3×400/die Placebo 18 mesi	hpCS ha diminuito il dolore (VAS) e migliorato la funzionalità della mano
Verbruggen 1998 [12] RCT	119	hpCS 3×400 mg/die Placebo 3 anni	Pazienti con nuove lesioni articolari: hpCS 5,9%; placebo 22,4%
Rovetta 2002 [13] RCT	24	hpCS 800 mg/die + na- prossene 500 mg/die naprossene 500 mg/die 24 mesi	hpCS + naprossene minore aumento del numero di articolazioni con erosioni ( $p < 0,05$ )
Rovetta 2004 [14] RCT	24	hpCS 800 mg/die + na- prossene 500 mg/die naprossene 500 mg/die 24 mesi	L'associazione hpCS + naprossene è migliore rispetto al solo naprossene nei punteggi di Heberden ( $p < 0,001$ ) e Dreiser ( $p < 0,001$ ), secondo l'opinione dei pazienti ( $p < 0,001$ ) e dei clinici ( $p < 0,001$ )
Gabay 2011 [15] RCT	162	hpCS 800 mg/die Placebo 6 mesi	Diminuzione significativa del dolore della mano nella valutazione complessiva del paziente (differenza dello score VAS -8,7 mm; $p = 0,016$ ) e miglioramento significativo dello score FIHOA (-2,14; $p = 0,008$ ) nel gruppo hpCS vs placebo

(continua)

# Risultati 8/32



(segue)

Condizione Primo autore [rif.] Disegno dello studio	N. pazienti	Trattamento/dosaggio Controllo/dosaggio Follow-up	Risultati, parametri di efficacia primaria
<b>Condrosulf 1200 mg OA del ginocchio</b>			
Morreale 1996 [16] RCT	146	hpCS 3×400 mg/die diclofenac 3×50 mg/die; 3 mesi + 3 mesi follow-up	Indice di Lequesne: hpCS -64,4%; diclofenac <i>vs</i> -29,7% <i>vs</i> basale; assunzione di paracetamolo: hpCS -88%; diclofenac -37,8% ( $p < 0,01$ )
Bourgeois 1998 [17] RCT	127	hpCS oral gel 1×1200 mg/die hpCS 3×400 mg/die Placebo 3 mesi	hpCS 1×1200 e 3×400 mg/die più efficace rispetto a placebo nel ridurre l'indice di Lequesne ( $p < 0,0001$ al giorno 91) e nel dolore secondo la scala VAS (hpCS 1x1200 $p < 0,01$ dal giorno 14; hpCS 3x400 $p < 0,005$ dal giorno 42)
Pavelka 1998 [18] RCT	140	hpCS 200 mg/die 2×400 mg/die 3×400 mg/die Placebo 3 mesi	hpCS 2×400 e 3×400 mg/die più efficace rispetto a 200 mg/die e placebo nell'indice di Lequesne ( $p < 0,01$ ); dolore secondo la scala VAS ( $p < 0,01$ ). Nessuna differenza tra 2×400 e 3×400 mg/die
Clegg 2006 [19] RCT	1583	hpCS 3×400 mg/die GlcN 3×500 mg/die GlcN + hpCS celecoxib 200 mg/die Placebo 2 anni	Tasso di risposta, differenza percentuale dal placebo: GlcN + 3,9% ( $p = 0,30$ ); hpCS: + 5,3% ( $p = 0,17$ ); GlcN + hpCS: % 6,5% ( $p = 0,09$ ); celecoxib: + 10,0% ( $p = 0,008$ )
Zegels 2013 [20] RCT	353	hpCS 1×1200 mg/die 3×400 mg/die Placebo	Con hpCS 1200 mg o hpCS 3×400 mg/die miglioramento significativo rispetto al placebo nell'indice di Lequesne ( $p < 0,001$ ) e nel punteggio VAS per il dolore spontaneo ( $p < 0,01$ )

(continua)

# Risultati 9/32



(segue)

Condizione Primo autore [rif.] Disegno dello studio	N. pazienti	Trattamento/dosaggio Controllo/dosaggio Follow-up	Risultati, parametri di efficacia primaria
Pelletier 2016 [21] RCT	194	hpCS 3×400 mg/die celecoxib 200 mg/die 2 anni	Con hpCS minore perdita di cartilagine rispetto a celecoxib nel comparto mediale ( $p = 0,018$ ) e condilo mediale ( $p = 0,008$ )
IBSA 2019 RCT	246	hpCS 1×1200 mg/die hpCS 3×400 mg/die 91 giorni	hpCS 1200 mg 1 volta/die non è inferiore a hpCS 3×400 mg/die nell'indice di Lequesne ( $-2,9 \pm 0,3$ ; $-2,6 \pm 0,3$ , rispettivamente; $p < 0,0001$ ). Nessuna differenza significativa rispetto al dolore e all'assunzione di FANS
IBSA 2019 RCT	94	hpCS 1×1200 mg/die hpCS 3×400 mg/die Placebo 91 giorni	Diminuzione media ( $\pm$ DS) dell'indice di Lequesne dal basale al giorno 91: $-4,3$ (3,3) nel gruppo hpCS 1200 mg; $-4,1$ (2,9) nel gruppo hpCS 400 mg e $-1,0$ (2,0) nel gruppo placebo
<b>Farmacoeconomia</b>			
Bruyère 2009 [22] OA del ginocchio RCT	622	hpCS 800 mg/die Placebo 2 anni	Miglior punteggio nell'Health Utility Index per hpCS rispetto a placebo a 6 mesi ( $p < 0,03$ )
Lagnaoui 2006 [23] OA Prospettico, osservazionale	844	hpCS 800-1200 mg/die nei consumatori a lungo termine ( $\geq 3$ mesi) e in quelli recenti ( $< 3$ mesi)	Minor consumo di FANS ( $p < 0,05$ ) e analgesici ( $p < 0,01$ ) nei consumatori a lungo termine
Rubio-Terres 2010 [28] OA Osservazionale, retrospettivo	530	CS FANS CS + FANS 6 mesi	Costo del trattamento per 6 mesi: CS € 141; FANS € 182. L'uso concomitante di CS può ridurre quello dei FANS

# Risultati 10/19



## *OA dell'anca e del ginocchio*

Conrozier e Vignon [1] nel loro RCT condotto sull'OA dell'anca hanno usato 8 parametri:

1. scala VAS;
2. indice di Lequesne (LI);
3. consumo di analgesici;
4. rigidità mattutina;
5. autonomia nel camminare;
6. risvegli notturni;
7. distanza intramalleolare;
8. valutazione del paziente.

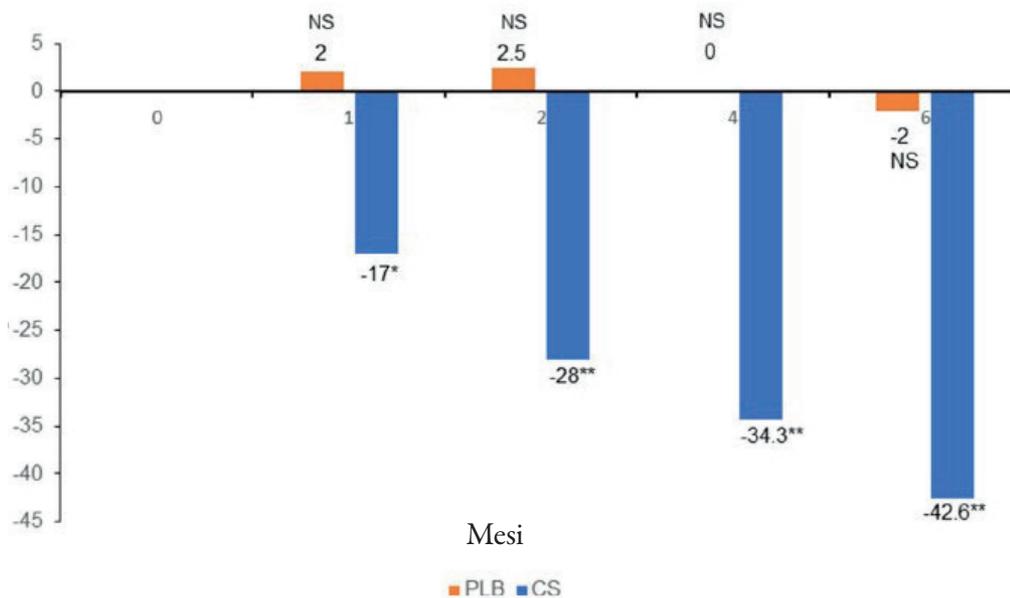
Il gruppo trattato con hpCS ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo (PLB) dei parametri essenziali 1, 2, 3 e 8. La **figura 3** illustra l'evoluzione del dolore misurato attraverso la scala VAS.

[1] Conrozier T, Vignon E (1992). *Effet du sulfate de chondroïtine dans le traitement de l'arthrose de la hanche. Etude en double aveugle contre placebo*. *Litera Rheum*;14:69-75.

# Risultati 11/32



Figura 3. Riduzione del dolore all'anca misurato con scala VAS



\* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,001$ ; NS = non significativo

[1] Conrozier T, Vignon E (1992). *Effet du sulfate de chondroïtine dans le traitement de l'arthrose de la hanche. Etude en double aveugle contre placebo*. *Litera Rheum*;14:69-75.

# Risultati 12/32



## OA dell'anca e del ginocchio

In uno studio pilota randomizzato, in doppio cieco *vs* PLB, condotto nel 1998 da Uebelhart *et al.* [2], su 42 pazienti, la terapia di 1 anno con 800 mg/die hpCS è stata associata alla **stabilizzazione dell'ampiezza dello spazio articolare (JSW) o rima articolare del compartimento femoro-tibiale mediale del ginocchio.**

Lo studio aveva valutato anche i biomarker della formazione dell'osso (osteocalcina) e della degradazione di aggregato (KS antigenico) e del tessuto connettivo (piridinolina urinaria), parametri che sono stati normalizzati nel gruppo attivamente trattato con hpCS, mentre rimanevano anormali nel braccio placebo.

Nel successivo RCT in doppio cieco del 2004 [3], è stato osservato un **decremento significativo del 36% nel gruppo trattato per un anno con hpCS dell'indice LI vs il 23% di riduzione del braccio PLB** ( $p = 0,001$ ). La progressione radiologica a 12 mesi aveva mostrato un significativo decremento del parametro JSW nel gruppo PLB, rispetto al gruppo hpCS (0,44 *vs* 0,46 mm;  $p < 0,05$ ), dove questa **riduzione era minima, a ulteriore evidenza delle proprietà di modificatore strutturale del hpCS, in aggiunta all'effetto sui segni e sui sintomi dell'OA.**

[2] Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD *et al.* (1998). *Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study.* Osteoarthr Cartil 6:39-46.

[3] Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R *et al.* (2004). *Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo.* Osteoarthr Cartil 12:269-76.

# Risultati 13/32



## *OA dell'anca e del ginocchio*

A ulteriore conferma, Michel *et al.* [4] avevano osservato nei 150 pazienti del trattamento PLB un progressivo restringimento del parametro JSW, con una riduzione media di  $0,14 + 0,61$  mm dopo 2 anni ( $p = 0,001$ ), a differenza dei 150 **pazienti trattati con hpCS 800 mg/die**, che **non avevano mostrato nessun restringimento della rima articolare**. La differenza, in entrambi i gruppi, era statisticamente significativa per il restringimento progressivo sia dell'ampiezza media JSW ( $0,14 + 0,57$  mm;  $p = 0,04$ ) sia dell'ampiezza minima JSW ( $0,12 + 0,52$  mm;  $p = 0,05$ ).

**Tale studio ha dimostrato, pertanto, che un trattamento a lungo termine (2 anni) con 800 mg/die di hpCS è in grado di rallentare la progressione strutturale della gonartrosi.**

In un altro studio prospettico in aperto [5], Radrigán *et al.* hanno osservato nel **90° giorno di trattamento un miglioramento del 44,4% dell'indice LI** ( $p < 0,0001$ ) e **un miglioramento del dolore misurato attraverso la scala VAS a livello del ginocchio destro del 56,8% e a livello del ginocchio sinistro del 61,7%**. **A 3 mesi dall'ultima somministrazione di hpCS, i parametri erano ancora significativamente più bassi rispetto al basale**, con un effetto residuale molto più pronunciato nei pazienti di età  $< 65$  anni e in quelli con danno radiologico basale minore.

[4] Michel BA, Stucki G, Frey D *et al.* (2005). *Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial.* Arthritis Rheum 52:779-86.

[5] Radrigán F, Gutiérrez M, Neira Ó *et al.* (2007). *Estudio de la Eficacia del Condroitín 4 y 6 Sulfato en los Síntomas de la Artrosis de Rodilla.* Reumatología 23:33-41.

# Risultati 14/32



## *OA dell'anca e del ginocchio*

Kahan *et al.* [6], studiando in una popolazione di 622 pazienti gli effetti di 800 mg/die di hpCS sulla progressione della gonartrosi in un periodo di **trattamento durato 2 anni**, avevano osservato che **il gruppo trattato con Condrosulf presentava una riduzione inferiore dell'ampiezza minima della rima articolare JSW rispetto al gruppo PLB** ( $-0,07 + 0,03$  mm *vs*  $-0,31 + 0,04$  mm;  $p < 0,0001$ ).

Inoltre, **la percentuale di pazienti con progressione radiografica maggiore o uguale a 0,25 mm era significativamente più bassa nel gruppo hpCS rispetto al gruppo PLB** (28% *vs* 41%;  $p < 0,0005$ ), con una riduzione del rischio relativo del 33%.

Infine, anche **la sintomatologia dolorosa migliorava più rapidamente nel gruppo trattato con hpCS rispetto a quello PLB** ( $p < 0,01$ ).

[6] Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F *et al.* (2009). *Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Arthritis Rheum 60:524-33.

# Risultati 15/32



## *OA dell'anca e del ginocchio*

Nel 2010 Möller *et al.* [7] hanno osservato che, dopo **3 mesi**, il trattamento con **800 mg/die di hpCS** risultava **più efficace del placebo nel migliorare la sintomatologia dolorosa** misurata attraverso la **scala VAS** (hpCS -26,9 + 24,8 vs PLB -14,23 + 20,8 mm;  $p < 0,01$ ), **nel diminuire l'indice di Lequesne** (hpCS -4,8 + 3,4 vs PLB 3,3 + 3,5;  $p < 0,05$ ) e **nel ridurre il consumo del paracetamolo** al bisogno (hpCS 43%; PLB 64%;  $p < 0,05$ ).

Il hpCS si era rivelato anche più efficace del controllo nel **migliorare i segni della psoriasi plantare** (hpCS 87%; PLB 27%;  $p < 0,05$ ).

[7] Möller I, Pérez M, Monfort J *et al.* (2010). *Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Osteoarthr Cartil 18:S32-S40.

# Risultati 16/32



## *OA dell'anca e del ginocchio*

Uno studio pilota multicentrico [8], randomizzato controllato, in doppio cieco, della durata di 6 mesi, seguito da una fase in aperto della stessa durata, coordinato da Jean-Pierre Pelletier, ha determinato l'effetto del trattamento farmacologico con 800 mg/die di hpCS in 69 pazienti gonartrosici sulla perdita di volume della cartilagine articolare, sulla sinovite, sulle lesioni midollari (bone marrow lesion, BML) e sul sintomo dolore, quantificando a 6 e a 12 mesi – tramite l'ausilio della risonanza magnetica – i principali cambiamenti osservati sui tessuti che compongono l'articolazione.

Dopo 6 mesi, **il gruppo trattato con hpCS aveva mostrato rispetto al PLB una significativa riduzione della perdita del volume cartilagineo a livello dell'articolazione globale del ginocchio ( $p = 0,030$ ), del compartimento laterale ( $p = 0,015$ ) e del piatto tibiale ( $p = 0,002$ ), differenze che si mantenevano significative a 12 mesi (fase in aperto del trial). Inoltre, a 12 mesi i punteggi associati alle lesioni midollari dell'osso subcondrale erano significativamente più bassi nel gruppo hpCS nel compartimento laterale ( $p = 0,035$ ) e nel condilo femorale laterale ( $p = 0,044$ ).**

[8] Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J *et al.* (2011). *Chondroitin sulphate 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, placebocontrolled pilot study using MRI.* Ann Rheum Dis 70:982-9.

# Risultati 17/32



## *OA dell'anca e del ginocchio*

Nel 2012 Montfort *et al.* [9] hanno dimostrato **gli effetti del trattamento di 6 mesi di 800 mg/die di hpCS sulla riduzione dei segni della sinovite e sui sintomi dell'OA vs 4 g/die di paracetamolo, che si era rivelato inefficace.**

Questo studio ha anche dimostrato una **riduzione dei livelli di chemochine infiammatorie nel fluido sinoviale e nel plasma nel gruppo hpCS.**

[9] Monfort J, Escudero P, Orellana C *et al.* (2012). *Chondroitin sulfate decreases chemokine levels and synovitis in knee osteoarthritis patients.* Arthritis Rheum 64:1101.

# Risultati 18/32



## *OA dell'anca e del ginocchio*

Lo studio CONCEPT (ChONdroitin *vs* Celecoxib *vs* placebo), è un RCT a tre bracci, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di Reginster *et al.* [10], che ha coinvolto 604 pazienti affetti da gonartrosi e fortemente sintomatici da almeno 3 mesi e che è stato condotto in 16 Paesi europei. Nello studio sono state confrontate l'efficacia e la sicurezza di 800 mg/die di hpCS *vs* placebo e *vs* 200 mg/die di celecoxib, standard di riferimento, durante un periodo di trattamento di 6 mesi.

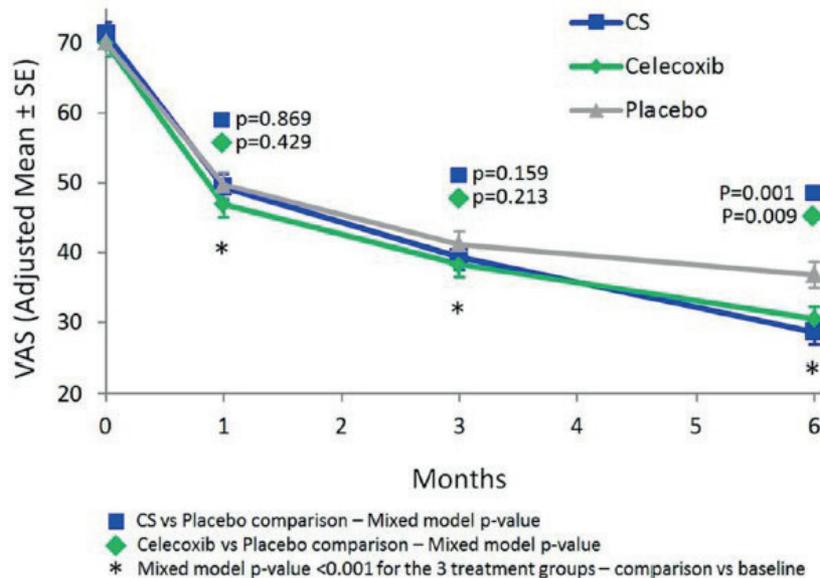
Entrambi i trattamenti sono risultati superiori rispetto al placebo, determinando una riduzione significativa del dolore e dell'indice di Lequesne. **Nella popolazione ITT, la riduzione del valore VAS registrato al giorno 182 era significativamente maggiore nel gruppo hpCS (-42,6 mm) e nel gruppo celecoxib (-39,5 mm) rispetto al gruppo placebo (-33,3 mm,  $p = 0,001$  hpCS;  $p = 0,009$  celecoxib), senza differenza tra i due trattamenti (Figura 4).**

[10] Reginster JY, Dudler J, Blicharski T *et al.* (2017). *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 76:1537-43.

# Risultati 19/32



Figura 4. Riduzione del dolore al ginocchio misurato con scala VAS nella popolazione ITT



[10] Reginster JY, Dudler J, Blicharski T *et al.* (2017). *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* 76:1537-43.

# Risultati 20/32

---



## *OA dell'anca e del ginocchio*

Sempre nello studio CONCEPT, in analogia con i risultati precedenti, il miglioramento dell'indice di Lequesne era significativamente maggiore nel gruppo hpCS (-4,7) e in quello celecoxib (-4,6) rispetto al placebo (-3,7) ( $p = 0,023$  hpCS;  $p = 0,015$  celecoxib).

In aggiunta, gli endpoint secondari di efficacia MCII (minimo miglioramento clinicamente importante) e PASS (stato dei sintomi accettabile per il paziente) hanno mostrato un miglioramento significativo con entrambi i trattamenti (hpCS e celecoxib) rispetto al placebo.

[10] Reginster JY, Dudler J, Blicharski T *et al.* (2017). *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* 76:1537-43.

# Risultati 21/32



## *OA della mano*

Secondo lo studio di Wang *et al.* [11], 3 dosi giornaliere di 400 mg di hpCS, in 18 mesi di terapia, hanno ridotto il dolore e migliorato la funzionalità della mano in 34 pazienti affetti da rizoartrosi, senza impatto sui segni radiologici.

Nel RCT placebo-controllato di Verbruggen *et al.*, che ha interessato 119 soggetti [12], la terapia a lungo termine (3 anni) con 3 dosi giornaliere di 400 mg di hpCS ha comportato un decremento significativo del numero di pazienti con nuove lesioni di OA erosiva nelle articolazioni delle dita (hpCS: 5,9%; PLB: 22,4%).

[11] Wang FC, Collignon L, Reginster JY *et al.* (1992). *Effet de la prise orale de Chondroïtine sulfate dans l'arthrose d'Heberden et de Bouchard*. *Litera Rheumatologica* 14:85-90.

[12] Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM (1998). *Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA*. *Osteoarthr Cartil* 6:37-8.

# Risultati 22/32



## *OA della mano*

In due RCT del 2002 e del 2004, Rovetta *et al.* [13,14] hanno osservato una differenza significativa a favore del trattamento additivo di 800 mg/die di hpCS + 500 mg/die di naprossene a lungo termine (24 mesi) in 24 pazienti rispetto al solo trattamento con naprossene nel numero di lesioni erosive ( $p < 0,05$ ) e nei punteggi di Heberden ( $p < 0,001$ ) e Dreiser ( $p < 0,001$ ), così come nella valutazione del paziente ( $p < 0,001$ ) e in quella del clinico ( $p < 0,001$ ).

Infine, nel RCT placebo-controllato condotto su 162 pazienti da Gabay *et al.* [15], il trattamento con 800 mg/die di hpCS per 6 mesi ha mostrato una superiorità significativa per quanto riguarda la valutazione complessiva del paziente sul dolore (differenza punteggio VAS: -8,7 mm;  $p = 0,016$ ) e la funzionalità della mano misurata attraverso il miglioramento del punteggio FIHOA (-2,14;  $p = 0,008$ ), in aggiunta agli altri endpoint della rigidità mattutina e del giudizio globale di efficacia dello sperimentatore, a favore del trattamento con hpCS.

[13] Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G *et al.* (2002). *Chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands*. Int J Tissue React 24:29-32.

[14] Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G *et al.* (2004). *A two-year study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands: behaviour of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction*. Drugs Exp Clin Res 30:11-6.

[15] Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D *et al.* (2011). *Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center*. Arthritis Rheum 63:3383-91.

# Risultati 23/32



## *Condrosulf 1200 mg/die*

Per la terapia dell'OA la dose comunemente raccomandata di hpCS è di 800 mg/die; tuttavia, nei casi più severi, è consigliabile intraprendere la terapia con una dose di 1200 mg/die nelle prime settimane, riducendo in seguito il dosaggio giornaliero a 800 mg.

Morreale *et al.* [16], in uno studio comparativo tra hpCS (3x400 mg/die) e 150 mg/die di diclofenac su 146 pazienti gonartrosici avevano osservato che **il diclofenac aveva un effetto analgesico più rapido, ma che la terapia con hpCS instaurava un effetto sul sintomo dolore di più lunga durata**, misurato attraverso un valore più basso dell'indice di Lequesne dal giorno 60 al giorno 180 (hpCS -64,4% *vs* -29,7% diclofenac *vs* basale) e **un ridotto consumo di paracetamolo** (hpCS: -88% *vs* -37,8% diclofenac,  $p < 0,01$ ).

[16] Morreale P, Manopulo R, Galati M *et al.* (1996). *Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis.* J Rheumatol 23:1385-91.

# Risultati 24/32



## *Condrosulf 1200 mg/die*

Bourgeois *et al.* [17] hanno effettuato uno studio della durata di 3 mesi, a 3 bracci, placebo-controllato, comparativo tra la formulazione in oralgel da 1200 mg/die di hpCS *vs* 3x400 mg/die di hpCS. Entrambi i trattamenti sono risultati superiori rispetto al placebo ed equivalenti in termini di efficacia, determinando un **significativo abbassamento dell'indice di Lequesne al giorno 91** ( $p < 0,0001$ ) e **del valore VAS** (hpCS 1200 mg;  $p < 0,01$  dopo 2 settimane; hpCS 3x400 mg;  $p < 0,005$  dal giorno 42).

In un RCT in doppio cieco placebo-controllato di Pavelka *et al.* [18], condotto su 140 pazienti per studiare 3 dosaggi di hpCS dopo 3 mesi di trattamento, è stata confermata la superiorità del trattamento relativamente ai dosaggi da 800 (400 mg b.i.d) e 1200 mg/die (400 mg t.i.d) *vs* 200 mg/die di hpCS e *vs* placebo in termini di indice di Lequesne ( $p < 0,01$ ) e riduzione del punteggio VAS ( $p < 0,01$ ), senza differenze significative tra i due dosaggi più alti.

[17] Bourgeois P, Chales G, Dehais J *et al.* (1998). *Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo*. *Osteoarthritis Cartilage* 6:25-30.

[18] Pavelka K, Manopulo R, Bucsi L (1999). *Double-blind, dose-effect study of oral chondroitin 4&6 sulfate 1200 mg, 800 mg, 200 mg and placebo in the treatment of knee osteoarthritis*. *Literatur Rheum* 24:21-30.

# Risultati 25/32



## *Condrosulf 1200 mg/die*

In uno studio ancora più ampio, placebo-controllato, che ha interessato 1.583 pazienti seguiti per 2 anni [19], comparativo tra hpCS (3x400 mg/die), GlcN (3x500 mg/die) (da soli e in associazione) e 200 mg/die di celecoxib è stato riscontrato un modesto effetto sulla riduzione del dolore da parte di hpCS in monoterapia o in associazione.

Un altro RCT in doppio cieco, placebo-controllato, durato 3 mesi, tra hpCS oralgel 1200 mg/die e hpCS 400 mg t.i.d [20], ha confermato l'equivalenza di entrambi i trattamenti che si sono rivelati superiori al placebo in termini di indice di Lequesne ( $p < 0,001$ ) e punteggio VAS per il dolore spontaneo ( $p < 0,01$ ).

[19] Clegg DO, Reda JD, Harris CL *et al.* (2006). *Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis*. N Engl J Med 354:795-854.

[20] Zegels B, Crozes P, Uebelhart D *et al.* (2013). *Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study*. Osteoarthr Cartil 21:22-7.

# Risultati 26/32



## *Condrosulf 1200 mg/die*

Un ampio RCT multicentrico di Pelletier *et al.* del 2016 [21] ha indagato, nei pazienti affetti da OA sintomatica del ginocchio di II e III grado e sinovite, l'efficacia di 3x400 mg/die di hpCS cps *vs* 200 mg/die di celecoxib nella riduzione della perdita del volume cartilagineo (CVL) del compartimento femoro-tibiale laterale dopo un trattamento di lunga durata (2 anni), attraverso risonanza magnetica nucleare quantitativa (qMRI) eseguita al basale, **dopo 12 e 24 mesi.**

Nonostante l'endpoint primario non fosse stato raggiunto, **il trattamento con 1200 mg/die di CS a 24 mesi si è dimostrato più efficace rispetto a 200 mg/die di celecoxib nel ridurre significativamente la CVL nel compartimento mediale ( $p = 0,018$ ) e nel condilo mediale ( $p = 0,008$ ).**

**È stato inoltre osservato**, nello stesso distretto anatomico, in concomitanza con la riduzione del volume della cartilagine, **un aumento significativamente minore dello spessore della membrana sinoviale.** Entrambi i trattamenti si sono poi dimostrati efficaci nel ridurre i sintomi del dolore dell'OA, valutati attraverso il punteggio WOMAC e VAS, nel migliorare la qualità della vita attraverso il questionario di autovalutazione (Short-Form 36) e i segni dell'OA (versamento articolare e gonfiore).

[21] Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD *et al.* (2016). *Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study.* Arthritis Res Ther 18:1-12.

# Risultati 27/32



## *Condrosulf 1200 mg/die*

Infine, due RCT multicentrici comparativi di fase III registrativi, non pubblicati, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della formulazione oralgel da 1200 mg/die di hpCS *vs* 3x400 mg/die di hpCS al 91° giorno di trattamento.

Il primo studio, condotto su 246 pazienti, ha mostrato la non inferiorità della formulazione oralgel rispetto all'assunzione di 400 mg di hpCS t.i.d. in termini di miglioramento dell'indice di Lequesne (-2,9 + 0,3; -2,6 + 0,3, rispettivamente;  $p < 0,0001$ ). Inoltre, non sono state registrate differenze significative in termini di dolore, consumo di FANS al bisogno e valutazione complessiva del paziente e dello sperimentatore sull'efficacia del trattamento.

Tali evidenze sono state confermate nel secondo studio comparativo e placebo-controllato condotto su 94 pazienti. Il miglioramento dell'indice di Lequesne al giorno 91 e la riduzione del dolore erano significativamente maggiori rispetto al gruppo placebo in entrambi i trattamenti a base di hpCS, che risultavano equivalenti in termini di efficacia.

# Risultati 28/32

---



## *Sicurezza*

L'analisi degli studi esaminati in questa revisione ha confermato il buon profilo di sicurezza delle formulazioni a base di hpCS. L'incidenza e la severità degli eventi avversi correlati al trattamento sono basse e simili al placebo anche nel dosaggio più alto da 1200 mg/die.

Gli eventi avversi più comuni comprendono effetti indesiderati di natura gastrointestinale, riferiti anche nel gruppo placebo, a conferma dell'elevata tollerabilità di hpCS. Ciò è in linea con i dati di sicurezza post-marketing provenienti da Europa, Medio Oriente, Nord e Sud America registrati dal 1982 a oggi.

# Risultati 29/32



## *CS di grado farmaceutico vs integratori*

Gli integratori alimentari (FS) non sono soggetti agli stringenti controlli di qualità cui sono sottoposte le specialità medicinali, con potenziali ripercussioni sulla sicurezza e sull'efficacia clinica.

Così come ribadito nel position paper dell'ESCEO [22], **a differenza dei FS, solamente le preparazioni medicinali di hpCS si sono rivelate altamente biodisponibili e in grado di raggiungere concentrazioni plasmatiche tali da giustificare un effetto clinico di comprovata efficacia.**

Volpi e Maccari [23], analizzando il contenuto, la qualità e l'origine del CS di 10 FS in commercio nella Repubblica Ceca avevano riscontrato che solo 4 preparazioni erano in linea con quanto dichiarato in etichetta. Tra i FS non allineati ai valori dichiarati in etichetta, 4 presentavano un contenuto di CS intorno all'1% del valore indicato (47%, 17%, 12%, 6%), 2 FS avevano dal 30 al 45% in meno del valore previsto di CS e un prodotto conteneva quasi il 2% di HA. In un caso i livelli di CS erano talmente bassi per qualsiasi determinazione sulla fonte di provenienza animale.

[22] Bruyère O, Cooper C, Al-Daghri NM *et al.* (2018). *Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)*. *Aging Clin Exp Res* 30:111-7.

[23] Volpi N, Maccari F (2008). *Two analytical approaches to the evaluation of chondroitin sulfate in European food supplements*. *Sep Sci* 1:3-8.

# Risultati 30/32



## *CS di grado farmaceutico vs integratori*

In analogia, la pubblicazione di Restaino *et al.* [24], attraverso una valutazione sistematica quali-quantitativa condotta con un approccio multianalitico/strumentale su 25 FS in commercio in Europa e su 2 preparazioni medicinali di hpCS, aveva riscontrato **la presenza nei FS di CS di bassa qualità**, altamente contaminato da KS, in alcuni casi con peso molecolare non omogeneo e **di provenienza animale mista, non corrispondente alla composizione quali-quantitativa dichiarata**. La presenza di solidi insolubili e di solventi residui era indicativa di processi di produzione poco controllati e di materie prime di bassa qualità.

Stellavato *et al.* [25], studiando la purezza, il titolo, l'origine e l'attività biologica di 10 FS e di due hpCS, avevano osservato che **solo le preparazioni di grado farmaceutico di CS esibivano *in vitro* un'attività di modulazione dei biomarker flogistici e un effetto sulla proliferazione cellulare, mentre la maggior parte dei FS risultava citotossica alle concentrazioni testate.**

[24] Restaino OF, Finamore R, Stellavato A *et al.* (2019). *European chondroitin sulfate and glucosamine food supplements: a systematic quality and quantity assessment compared to pharmaceuticals*. Carbohydr Polym 222:114984.

[25] Stellavato A, Restaino OF, Vassallo V *et al.* (2019). *Comparative analyses of pharmaceuticals or food supplements containing chondroitin sulfate: are their bioactivities equivalent?* Adv Ther 36:3221-37.

# Risultati 31/32



## *Farmacoeconomia*

Secondo lo studio di un RCT di 2 anni condotto su pazienti affetti da gonartrosi [26], considerando il prezzo in Europa di hpCS, la valutazione del rapporto costo/efficacia ha evidenziato un costo inferiore a 30.000 euro, tenendo conto della qualità di vita guadagnata (QALY) dopo 6, 12 e 24 mesi di trattamento (meno malattia e disabilità ecc.).

Inoltre, in uno studio francese è stato valutato l'impatto della terapia con 400 mg di hpCS sul consumo di FANS e analgesici che risultava significativamente ridotto nei pazienti che lo utilizzavano da oltre 30 giorni rispetto a coloro che erano in terapia da meno di 30 giorni [27].

[26] Bruyère O, Scholtissen S, Neuprez A *et al.* (2009). *Impact of chondroitin sulphate on health utility in patients with knee osteoarthritis: towards economic analysis.* J Med Econ 12:356-60.

[27] Lagnaoui R, Baumevielle M, Bégaud B *et al.* (2006). *Less use of NSAIDs in long-term than in recent chondroitin sulphate users in osteoarthritis: a pharmacy-based observational study in France.* Therapie 61:341-6.

# Risultati 32/32



## *Farmacoeconomia*

Infine, lo studio VECTRA [28] ha rivelato che la terapia di oltre 6 mesi con hpCS ha ridotto in 530 pazienti con OA l'uso di FANS. **Il costo complessivo dei 6 mesi di terapia per paziente era di 141 euro nel caso di hpCS e di 182 euro nel caso dei FANS.**

Gli autori hanno stimato che, in un'ipotesi di scenario di 3 anni, **il cambiamento graduale della terapia con hpCS del 5%, del 10% e del 15% dei pazienti trattati con FANS comporterebbe per il Sistema Sanitario Nazionale spagnolo un risparmio di 38.700.000 euro.**

In aggiunta, gli autori hanno calcolato che, **per ogni 10.000 pazienti che passano dalla terapia con FANS a quella con hpCS, si eviterebbero 2.666 casi di eventi avversi di natura gastrointestinale, tra cui 90 gravi.**

[28] Rubio-Terrés C; Grupo del estudio VECTRA (2010). *An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study.* Reumatol Clínica (English Ed)6:187-95.

# Conclusioni

---



Il **condroitin solfato di grado farmaceutico** è stato estesamente studiato a vari dosaggi (400 mg, 800 mg e 1200 mg) e le evidenze disponibili confermano che si tratta di un **principio attivo sicuro ed efficace nel trattamento a lungo termine** (fino a 2 anni) **dell'OA del ginocchio, della mano e dell'anca**, agendo sui segni della condizione, sui sintomi e sui cambiamenti strutturali, con effetto evidente a 30 giorni.

In aggiunta, **gli effetti benefici si protraggono per almeno 3 mesi** dalla sospensione del trattamento.

L'uso di hpCS è stato anche in grado di **ridurre il consumo di FANS** e, di conseguenza, i loro effetti indesiderati, comportando anche una **riduzione della spesa** associata.

L'efficacia clinica e la sicurezza del hpCS hanno, come prerequisito, la **qualità del principio attivo** e pertanto non possono essere traslati agli integratori alimentari che, essendo prodotti secondo standard qualitativi diversi in termini di grado di purezza e titolo degli ingredienti attivi, possiedono una non prevedibile attività biologica.

