

CHONDROGRID

Profil des medizinischen Präparats



KORTIKOIDE

HYALURONSÄURE

HYDROLYSIERTES KOLLAGEN

ANALGETIKA

www.chondrogrid.cz

Herausgeber: Edukafarm

Fachliche Redaktion: Edukafarm

Copyright: © Edukafarm 2020

1. Ausgabe

Dieses Material dient als Informationsmaterial für Weiterbildungsseminare, die in Zusammenarbeit mit der Tschechischen Ärztekammer und der Tschechischen Apothekerkammer veranstaltet werden; es wird lediglich auf Verlangen eines Fachmanns im Bereich des Gesundheitswesens zur Verfügung gestellt.

CHondroGrid

– Profil des medizinischen Präparats

CHondroGrid ist ein lokal wirkendes, medizinisches Präparat mit einem Gehalt eines lyophilisierten (gefriergetrockneten) Hydrolysats von Rinderkollagen - eines Gemisches von Peptiden geringer molekularer Masse. Es ist zur Behandlung von Gelenkerkrankungen, vor allem der Osteoarthritis bestimmt. Das Präparat CHondroGrid® enthält 4 mg lyophilisierter (gefriergetrockneter) Peptide einer molekularer Masse von weniger als 3 Kilodalton (kDa). Es wird nach dem Vermischen mit sterilem Wasser intraartikulär angewendet.



Medizinisches Präparat

Charakteristik

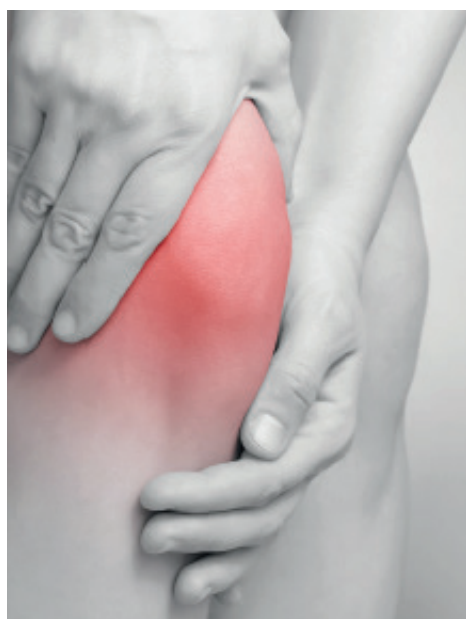
Kollagenfasern sind die Hauptkomponente des Gelenkknorpels und weiterer, intraartikulärer Strukturen des Gelenks, z.B. der Synovialmembran. Das intraartikulär verabreichte Kollagen-Hydrolysat gelangt in Berührung mit dem Knorpel und weiteren intraartikulären Strukturen und trägt zur Stärkung sowie Regenerierung der extrazellulären Matrix bzw. zur Synthese neuen Kollagens bei. Dieser nützliche Prozess trägt zur Beseitigung der Symptome der Osteoarthritis, unter anderem der Schmerzen und der Störung der Gelenkfunktion, bei.

Das Präparat CHondroGrid wird aus purifiziertem Rinderkollagen pharmazeutischer Qualität (Pharma Grade) hergestellt. Der Prozess der Extraktion aus diesem Kollagen ist seitens des Europäischen Direktorats für Arzneimittelqualität (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, EDQM) als sicher zertifiziert. Bei der Herstellung werden alle erforderlichen Sicherheitsregeln eingehalten. Das Produkt wird durch Betastrahlung einer Dosis von 52 Kilogray (kGy) sterilisiert. Die identische Zusammensetzung des Produktes vor sowie nach der Sterilisierung wird mittels der Flüssigkeitschromatographie (HPLC) geprüft. Alle Verfahren bei der Herstellung des Präparats sind in allen Mitgliedsstaaten der Europäischen Gemeinschaft validiert.

Das im Präparat enthaltene hydrolysierte Kollagen ist gegenüber den Zellen des Bindegewebes absolut nicht toxisch. In-vitro-Studien zeigten, dass Kollagen im Gegenteil die Parameter der Zellvitalität verbessert.¹⁻⁴ Nachgewiesen wurde, dass es nicht immunogen wirkt.⁵ In rezensierten, internationalen Fachzeitschriften^{2, 3, 6-8} veröffentlichten, präklinischen und klinischen Studien zeigten, dass die Wirksamkeit des Injektionskollagens bei degenerativen Gelenkprozessen erwiesen ist, und zwar einschließlich doppelt verblindeter, randomisierter, mittels Placebo kontrollierter Studien, in die Patienten mit Osteoarthritis des Knies eingebunden wurden.^{9,10} Eine im Jahre 2019¹¹ veröffentlichte Studie zeigte, dass die Anwendung des Präparats CHondroGrid

bei Patienten mit Osteoarthritis des Knies alle zu bewertenden Parameter wesentlich verbesserte: Sie verringerte die durch die visuelle Analogskala des Schmerzes (VAS) bewertete Schmerzhaftigkeit und verbesserte die Werte der algofunktionalen Indizes (Lequesne-Index und Index WOMAC /Western Ontario and McMaster Universities Arthritis/, einschließlich aller seiner Komponenten); im Ergebnis stand somit auch eine Verbesserung der Funktion des betroffenen Gelenks. Als Hauptwirkungsmechanismus des Präparats wird sein Einfluss auf die Chondrozyten erachtet, welche CHondroGrid zu einer höheren Produktion von Kollagen des II. Typs anregt (wie der Laborteil der angeführten Studie zeigte).¹¹

CHondroGrid® wirkt direkt an den betroffenen Stellen mithilfe der für Kollagen spezifischen Aminosäuren, welche die strukturelle und funktionale Erneuerung der intraartikulären Strukturen unterstützen. Das Ergebnis dieses Einflusses ist die Verringerung der Schmerzhaftigkeit und die Verbesserung der Beweglichkeit des geschädigten Gelenks. CHondroGrid® hilft daher aufgrund seiner Wirksamkeit den Patienten, den Bedarf an Analgetika und nichtsteroidalen Antirheumatika zu senken.



**STÄRKUNG DER
EXTRAZELLULÄREN MATRIX**



**SYNTHESE
NEUEN KOLLAGENS**



**ENTZÜNDUNGSEHMENDE
WIRKUNG**



SCHMERZLINDERUNG

Indikationen

Behandlung schmerzhafter Zustände und Störungen der Funktion großer Gelenke (z.B. des Knies, der Hüfte, des Knöchels, der Schulter, des Handgelenks) sowie der hiermit in Zusammenhang stehenden muskultendinösen und ligamentären Strukturen, am häufigsten im Zusammenhang mit folgenden Zuständen: Osteoarthritis, akute und chronische Arthrosynovitis auf der Grundlage der Osteoarthritis oder der rheumatoiden Arthritis, ferner mit posttraumatischen Zuständen sowie der Überlastung der angeführten Gelenke. Eine weitere Indikation sind degenerative Meniskopathien (vor und nach der Menisektomie), die Rekonstruktion der Ligamente sowie die Säuberung und Rekonstruktion des Gelenkknorpels.

Kontraindikationen, unerwünschte Wirkungen

Die Kontraindikation der Anwendung des Präparats ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Kollagen, ferner bei Patienten mit periartikulärer Infektion. Hämarthrose, Erythem und/oder psoriatischen Effloreszenzen im vorausgesetzten Bereich der Anwendung. Die Anwendung kann mitunter an der Oberfläche eine zeitweilige Hautreaktion auf den Nadelinstich verursachen.

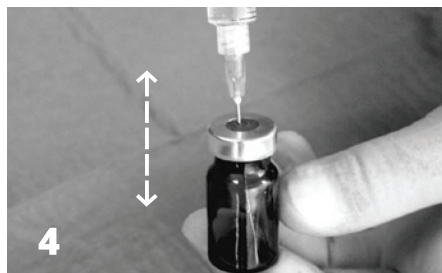
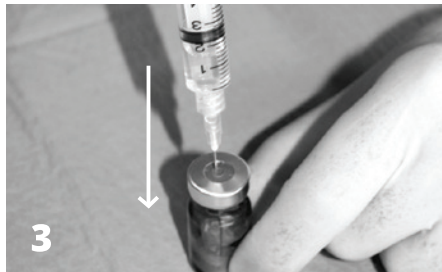
Dosierung und Art der Anwendung

Intraartikuläre Anwendung: Es werden 3 Injektionen verabreicht, davon die ersten beiden im Abstand von 15 Tagen, die dritte im Abstand von 30 Tagen nach der zweiten Anwendung.

Zur Anwendung erforderliche Materialien (nicht in der Packung umfasst): 1 Ampulle mit sterilem Wasser für Injektionen (2 ml oder größer), sterile Injektionsspritze, 2 sterile Nadeln.

Anwendungsverfahren:

1. Öffnen Sie die Ampulle mit sterilem Wasser für Injektionen.
2. Ziehen Sie 2ml sterilen Wassers für Injektionen in eine 5ml-Injektionsspritze.
3. Entnehmen Sie das Fläschchen mit dem Präparat aus der Packung und spritzen Sie das sterile Wasser durch die Gummikappe.
4. Schütteln (mischen) den Inhalt des Fläschchens bis zur vollständigen Auflösung.
5. Neigen Sie das Fläschchen anschließend, um den gesamten Inhalt



in die Injektionsspritze ziehen zu können.

Hinweis: Saugen Sie aus dem Gelenk vor der intraartikulären Anwendung des Präparats die Gelenkflüssigkeit bzw. Gelenkausscheidung ab.

Vertrieb:

inPHARM spol. s r.o., Niederlassung, V Lipkách 647, 154 00 Prag 5 – Slivenec, Tschechische Republik.

Literatur

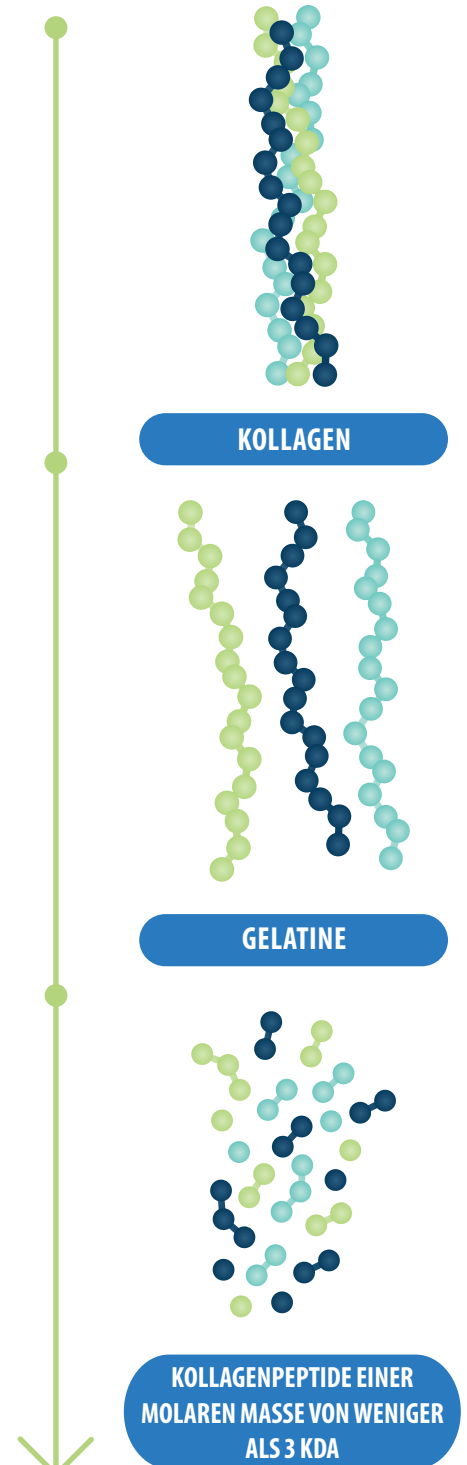
1. Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003;311:393-399.
2. Furuzawa-Carballeda J, Munoz-Chablé OA, Barrios-Payán J, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:591-597.
3. Nakatani S, Mano H, Sampei C, et al. Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo. *Osteoarthr Cartil* 2009;17:1620-1627.
4. Ohara H, Iida H, Ito K, et al. Effects of Pro-Hyp, a collagen hydrolysate-derived peptide, on hyaluronic acid synthesis using in vitro cultured synovium cells and oral ingestion of collagen hydrolysates in a guinea pig model of osteoarthritis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:2096-2099.
5. Cooperman L, Michaeli D. The immunogenicity of injectable collagen. I. A 1-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:638-646.
6. DeLustro F, Smith ST, Sundsmo J, et al. Reaction to injectable collagen: results in animal models and clinical use. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:581-594.
7. Furuzawa-Carballeda J, Munoz-Chablé OA, Macías-Hernández SI, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:598-606.
8. Ohara H, Iida H, Ito K, Takeuchi Y, Nomura Y. Effect of Pro-Hyp, a collagen-hydrolysate-derived peptide on hyaluronic acid synthesis, using in vitro cultured synovium cells and oral ingestion of collagen hydrolysated in a guinea pig model of osteoarthritis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:2096-2099.
9. Furuzawa-Carballeda J, Lima G, Llorente L, et al. Polymerized-type I collagen downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee os-

teoarthritis following arthroscopic lavage: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Scientific World Journal* 2012;2012:342854.

10. Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. *J Sci Food Agric* 2015;95:702-7.
11. De Luca P, Colombini A, Carimati G, et al. Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis. A functional in vitro investigation and a pilot retrospective clinical study. *J Clin Med* 2019;8:975

Status des Präparates: Medizinisches Präparat. Das Präparat wird nicht aus Mitteln der Allgemeinen Krankenversicherung erstattet.

Das Profil erstellte die Fachredaktion von Edukafarm.

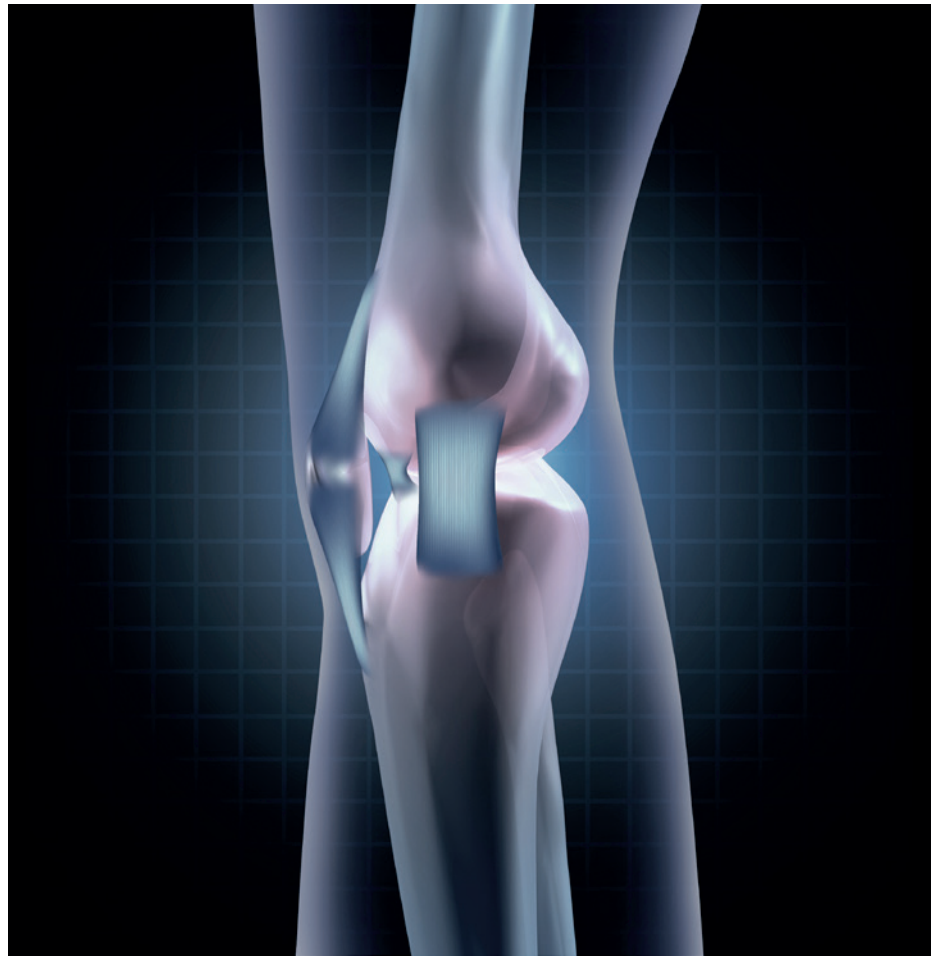


Studie: Intraartikuläre Anwendung hydrolysierten Kollagens in der Behandlung von Gonarthrose

Osteoarthrose ist die häufigste Erkrankung des Bewegungssystems. Die Möglichkeiten der Behandlung sind begrenzt, wobei die gebräuchlichsten Medikamente wie perorale nichtsteroidale Antirheumatika oder intraartikulär verabreichte Kortikosteroide mit markanten, unerwünschten Wirkungen verbunden sind. Diese Situation führt zu einer Suche nach neuen Behandlungsmodalitäten. Eine der neuen Möglichkeiten ist die Anwendung von Kollagen mittels Injektion. In der Zeitschrift *Journal of Clinical Medicine* wurde im Jahre 2019 eine Studie veröffentlicht, die sich mit der Wirksamkeit intraartikulär verabreichten, hydrolysierten Kollagens in der Behandlung der Osteoarthrose des Knies befasste.¹ Wir bringen ein Referat zu dieser Studie.

Vorwort

Der grundlegende, pathophysiologische Prozess bei der Osteoarthrose (OA) ist die Degradation der extrazellulären Matrix (EZM) des Gelenkknorpels infolge des Einflusses aktivierter Enzyme, wie u.a. Matrix-Metalloproteasen (z.B. MMP1) und Metallo-Endopeptidasen (z.B. ADAMTS, A Disintegrin and A Metalloproteinase with Thrombospondin motifs). Diese Enzyme werden durch entzündungsfördernde Zytokine aktiviert. Bei diesem Prozess erfolgt in der EZM die Degradation des Kollagens. Diese Feststellung führte zur Forschung mit der Fragestellung, ob der Kontakt des betroffenen Gelenkknorpels mit exogenem Kollagen (unterschiedlichen Grades der Polymerisation bzw. der Hydrolyse) diesen entzündungsfördernden und degenerativen Prozessen entgegenwirkt. In-vitro-Studien bestätigten diese Annahme,² wobei sich zeigte, dass der direkte Kontakt des Kollagens mit dem Gelenkknorpel die Zellproliferation der Chondrozyten unterstützt und die Synthese von Kollagen des II. Typs in den Chondrozyten erhöht.³ Die Nützlichkeit der Verabreichung von Kollagen mittels Injektion direkt in den betroffenen Bereich (vor allem intraartikulär) wurde in klinischen Studien⁴⁻⁶ bestätigt, welche eine signifikante, klinische Verbesserung bei Patienten mit OA nach der Verabreichung des Kollagens mittels Injektion zeigten. Unlängst erschien auf dem Markt ein neues Injektionspräparat mit einem Gehalt lyophilisierten Hydrolysats des Rinderkollagens (ChondroGrid, Biotech, Italien). Die Packung (Fläschchen) enthält 4 mg Kollagen-Hydrolysat, welches nach dem Auflösen in 2 ml sterilen Wassers intraartikulär verabreicht wird. Nach Angabe des Herstellers besteht die intraartikuläre Heilkur in 3 Injektionen, wobei die ersten beiden im Abstand von 15 Tagen, die dritte Injektion im Abstand 1 Monats nach der zweiten Anwendung verabreicht werden. Die referierte erste Studie bzgl. dieses Präparats, deren Ergebnisse in der Zeitschrift *Journal of Clinical Medicine* veröffentlicht wurden, bestand aus zwei Teilen: der erste Teil war die In-vitro-Studie, die sich mit der Wirkung des Präparats CHondroGrid (CG) auf den durch die OA geschädigten Knorpel befasste. Der zweite Teil bestand aus einer retrospektiven, klinischen Pilotstudie, die auf die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Präparats



hinsichtlich der Symptome der OA bei Patienten mit Gonarthrose gerichtet war.

Methodik

In-vitro-Studie

In der In-vitro-Studie wurde der Einfluss des Präparats CHondroGrid auf die Gelenkknorpel der an Coxarthrose leidenden Patienten untersucht, wobei zahlreiche Laborparameter verfolgt wurden, u.a. die Morphologie der Chondrozyten, die Produktion der extrazellulären Matrix und die Produktion des Kollagens in den Chondrozyten. Da die Qualität des Gelenkknorpels durch die Produktion des Kollagens in den Chondrozyten und durch seine Ausscheidung in die umliegende extrazelluläre Matrix beeinflusst wird, wurde die Wirkung des Präparats

auf die Chondrozyten bzgl. der Produktion der beiden Typen des Kollagens (I und II) bewertet, wobei die für den physiologischen Gelenkknorpel charakteristische Bildung von Kollagen des II. Typs erwünscht ist, während die Bildung von Kollagen des I. Typs zur Entstehung fibrösen Gewebes und zur Narbenbildung führt. Die Bewertung dieser Aspekte ist für die Analyse des Wirkungsmechanismus des Präparats relevant.

Klinische Studie

In die retrospektive, klinische Studie wurden Patienten mit Osteoarthrose des Knies einbezogen, die in der Abteilung Kniechirurgie & Sporttraumatologie des Humanitas Research Hospitals in Mailand und in der Chirurgischen Abteilung der Policlinico San Marco in Mestre (Italien)

behandelt wurden. Die bewerteten Patienten entstammten der Altersgruppe von 35 bis 72 Jahren (Durchschnittsalter 58,1 Jahre, SD /Standard Deviation/ = 11,1 Jahre), mit Gonarthrose 1. bis 4. Grades gemäß der Kellgren-Lawrence-Skala. Die Patienten wurden durch Verabreichung des Präparats CHondroGrid gemäß der Empfehlung des Herstellers behandelt, d.h. mit drei intraartikulären Injektionen in das geschädigte Kniegelenk (der Abstand zwischen der 1. und 2. Anwendung betrug 15 Tage, zwischen der 2. und 3. Injektion 30 Tage). Das Schweregewicht der Erkrankung und die Ergebnisse der Behandlung wurden unter Verwendung des Lequesne-Index, der WOMAC-Skala (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, der den Subscore für die Bewertung des Schmerzes, der Starre und der Funktion des Gelenks umfasst) sowie der visuellen Analogskala des Schmerzes (VAS) in Ruhe und in Bewegung bewertet. Die Bewertung erfolgte vor der Verabreichung der 1. Injektion (Ausgangswert, T0), vor der Anwendung der 2. Injektion (Reaktion auf die 1. Injektion, T1), vor der Anwendung der 3. Injektion (Reaktion auf die 2. Injektion, T2) und 6 Monate nach der 3. Injektion (Follow-up, FUP).

Ergebnisse

In-vitro-Studie

Die Ergebnisse der In-vitro-Studie zeigten Folgendes: Sofern auf die Chondrozyten aus dem von Osteoarthritis befallenen Gewebe das Präparat ChondroGrid wirkte, bewahrten diese Zellen gegenüber der Kontrolle besser ihren Phänotyp und ihre Morphologie, bildeten mehr extrazelluläre Matrix; hinsichtlich des Kollagens produzierten sie (gegenüber der Kontrolle) mehr Kollagen des II. Typs (welches



für den physiologischen Hyalinknorpel charakteristisch ist). CHondroGrid führt somit im Gelenknorpel zur Erneuerung und Erhaltung des physiologischen Gewebes.

Klinische Studie

Die Ergebnisse der klinischen Studie zeigten, dass CHondroGrid für die Patienten gut verträglich war, wobei keine relevanten, unerwünschten Wirkungen auftraten. Im Hinblick auf die Wirkung des Präparats auf die Erscheinungen der Osteoarthritis, zeigte die Studie, dass sich die durchschnittliche Schmerzhaftigkeit des geschädigten Gelenks bereits nach einer einzigen Dosis verringerte, während sich die Beweglichkeit und die Funktion verbesserten. Die Werte der visuellen Analogskala des Schmerzes (VAS) bei der Bewegung verbesserten sich nach der ersten Injektion signifikant, nach der zweiten Injektion und nach 6 Monaten ab der 3. Injektion blieben sie stabil. Analog entwickelten sich die Werte des

algofunktionalen Lequesne-Index. Die Werte aller beurteilten Subscore WOMAC (Schmerz, Starre, Funktion des Gelenks) verbesserten sich wesentlich nach der 1. Injektion, eine weitere signifikante Verbesserung folgte nach der 2. Injektion, wobei die Werte auch nach 6 Monaten ab der 3. Injektion stabil blieben.

Diskussion

Die Studie (in vitro und in vivo) befasste sich mit der Wirksamkeit und der Sicherheit des Präparats CHondroGrid, welches in Fragmente von weniger als 3 Kilodalton (kDa) hydrolysiertes Rinderkollagen enthält. Das Hauptergebnis der Studie ist die Feststellung, dass drei intraartikuläre Anwendungen dieses Präparats bei Patienten mit Osteoarthritis des Kniegelenks eine wirksame Verbesserung aller bewerteten Parameter, der Schmerzhaftigkeit, der Beweglichkeit und der Gelenkfunktion mit sich bringen (eine bedeutende Verbesserung tritt in der Regel bereits nach der ersten Injektion ein). Die Verbesserung dauert auch bei der Bewertung nach mehr als 7 Monaten ab Beginn der Anwendung an. Wie die In-vitro-Studie zeigte, wird diese Wirkung vor allem durch den Einfluss des hydrolysierten Kollagens auf die Chondrozyten des Gelenknorpels vermittelt, bei welchem die Bildung der Komponenten des Hyalinknorpels angeregt und die Bildung fibrosen Gewebes inhibiert wird.

Die Autoren vergleichen die durch die Anwendung des Präparats CHondroGrid erreichten Ergebnisse mit den Ergebnissen der Studien, in denen polymerisiertes Kollagen (Furuzawa-Carballeda et al)^{2,5} verabreicht wurde. Sie stellen fest, dass das Präparat CHondroGrid (welches hydrolysiertes Rinderkollagen enthält) bei der nachfolgenden Beobachtung nach 6 Monaten ab der letzten Anwendung zu einem markanteren Rückgang der Werte der algofunktionalen Indizes (Lequesne, WOMAC) führte, wobei zur Erreichung dieser Verbesserung lediglich 3 Anwendungen erforderlich waren, während in den verglichenen Studien 5 Anwendungen erfolgten. Die Autoren erinnern daran, dass in der referierten Studie mit dem Präparat CHondroGrid die Erfolgsquote anhand der Schmerzhaftigkeit (VAS) bei der Bewegung des geschädigten Ge-

Die Ergebnisse der klinischen Studie zeigten, dass CHondroGrid für die Patienten gut verträglich war, wobei keine relevanten, unerwünschten Wirkungen auftraten.

Kollagen des II. Typs

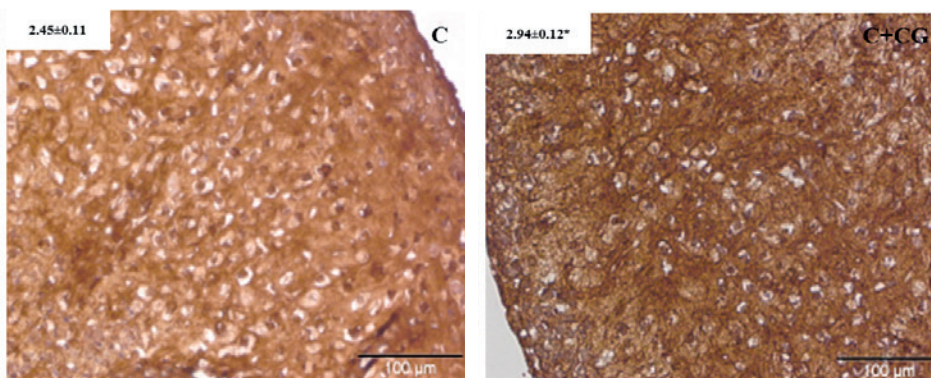


Abb. 1. Einfluss des Präparats ChondroGrid auf das Expressieren von Kollagen des II. Typs in den Chondrozyten (immunhistochemische Analyse). Sofern die Chondrozyten lediglich dem chondrogenen Medium (C) ausgesetzt waren, war das Expressieren des Kollagens nicht wesentlich abweichend; als sie jedoch auch der Wirkung von ChondroGrid 1,0 mg/ml (C+CG) ausgesetzt wurden, wurde mehr Kollagen des Typs II exprimiert.

lenks beurteilt wurde, während in den angeführten, vorherigen Studien die Änderungen der VAS bei der Bewegung nicht bewertet wurden. Gerade die Verbesserung der Werte dieses Parameters (sogar bereits nach der ersten Injektion) erachten die Autoren als bedeutenden Beweis der Wirksamkeit des Präparats CHondroGrid.

Fazit

Die Ergebnisse der In-vitro-Studie zeigten, dass die Anwendung des Präparats CHondroGrid im Gelenkknorpel zur Unterstützung der Bildung physiologischen Gewebes und zur Inhibition der Bildung fibrösen Gewebes (welches Bestandteil des pathogenetischen Prozesses der Osteoarthritis ist und eine Vernarbung zur Folge hat, die bei den Patienten die Schmerzhaftigkeit und die funktionale Verschlechterung des Zustandes erhöhen kann) führt. Der klinische Teil der Studie wies nach, dass das Präparat CHondroGrid für Patienten mit Osteoarthritis eine sichere Behandlungsmodalität darstellt, die bei kurzzeitiger Anwendung eine markante langfristige, klinische Verbesserung bringt.

Interessant ist die Frage, welchen Platz dieses Präparat künftig in der Palette der verfügbaren Injektionspräparate mit einem Kollagengehalt

einnehmen kann. Aus den Ergebnissen der Studie resultiert, dass zur Erreichung eines Langzeiteffektes die Verabreichung dreier intraartikulärer Injektionen ausreicht. Alle bewerteten Parameter verbesserten sich bereits nach der ersten Injektion, wobei die Wirkung relativen Langzeitcharakter hatte (mehr als 7 Monate ab Beginn der Behandlung). Diese Ergebnisse prädestinieren das Präparat CHondroGrid für die Behandlung von Patienten, bei denen die intraartikuläre Anwendung (z.B. Osteoarthritis) mit dem Ziel bevorzugt wird, positiven Einfluss auf den Metabolismus des Knorpelgewebes zu nehmen, wo aus diesem Grunde die Minimierung der Anzahl der Injektionen wünschenswert ist. Demgegenüber wären weitere Präparate mit einem Kollagengehalt (z.B. MD Injektion, Guna), bei denen eine langfristige, periartikuläre Behandlung mit einer größeren Anzahl der Injektionen empfohlen wird, zur Behandlung solcher Erkrankungen des Bewegungsapparates geeignet, die keine intraartikuläre Anwendung erfordern, deren klinische Evidenz bzgl. des enthaltenen Tropokollagens insbesondere auf die Erhöhung der Proliferation der Fibroblasten auf dem Niveau des Bindegewebes verweist. Beide Typen der angeführten Kollageninjektionen können sich daher wechselseitig sehr gut ergänzen.

Literatura

1. De Luca P, Colombini A, Carimati G, et al. Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis. A functional in vitro investigation and a pilot retrospective clinical study. *J Clin Med* 2019;8:975; doi:10.3390/jcm8070975.
2. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé OA, Barrios-Payán J, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:591-597.
3. Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, et al. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R32.
4. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé OA, Macías-Hernández SI, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:598-606.
5. Furuzawa-Carballeda J, Lima G, Llorente L, et al. Polymerized-type I collagen downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Sci World J* 2012;342854.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Neue Form des Kollagens

3 kDa HYDROLYSIERTES KOLLAGEN

 **CHondroGrid**

