**Glucosamin til artrosepatienter?**

Litteraturstudie til belysning af dokumentationen for effekt af glucosamin.

**Indholdsfortegnelse:**

* Gruppen (side 2)
* Introduktion (side 2)
* Formål (side 2)
* Metode (side 3)
* Materiale (side 3)
* Resultater (side 4)

 - Gennemgang af RCT (side 4)

 Samlet vurdering af RCT (side 10)

 - Gennemgang af metaanalyse (side 13)

 Vurdering af metaanalyse (side 14)

 - Gennemgang af reviews (side 14)

 A: Gennemgang af review med positiv konklusion

 B: Gennemgang af review med inkonklusivt resultat

 C: Gennemgang af review med negativ konklusion

 Samlet vurdering af reviews (side 16)

* Baggrundsmateriale (side 18)

Cochrane 2005

Cochrane 2009

Økonomi

* Diskussion (side 19)
* Konklusion (side 21)
* Perspektivering (side 21)
* Interessekonflikter (side 23)
* Referenceliste (side 24)
* Bilagsliste (side 26)

**Gruppen:**

Rikke Vork, Lise Øhlenschlæger, Tine W Hermann og Karen Frost-Møller.

Vejleder: John Larsen

**Introduktion:**

Vi behandler i almen praksis mange patienter med ledsmerter. Heraf skyldes en stor del slidgigt. (I det følgende vil slidgigt være angivet som osteoartrose, OA. )

Den medikamentelle behandling har traditionelt bestået af smertestillende medicin i form af paracetamol og NSAID præparater.

Gennem det seneste årti har det været flittigt debatteret, hvorvidt glucosamin (herefter GA) er berettiget til en plads i den medikamentelle behandling af OA. Der er lavet talrige studier på effekten af GA ved OA, og resultaterne af disse har været meget forskelligartede, som vores litteraturstudie vil demonstrere.

Siden november 2003 har der været ydet tilskud til glucosamin. (#1)

Tilskuddet gives som generelt klausuleret tilskud til let til moderat OA.

I 2004 udgav IRF en behandlingsvejledning for OA, hvor glucosamin fremgår som 2.valg efter paracetamol. (#2)

Det er vores opfattelse, at det i almen praksis har været kutyme at anbefale og ordinere GA til behandling af let til moderat artrose – primært knæartrose.

Lægemiddelstyrelsens tilskud og IRF’s anbefalinger er ikke led-specifikke.

I nyere undersøgelser og opdateringer af Cochrane reviews er sået tvivl om evidensen for glucosamins effekt. Dette afspejles bl.a. i en opdatering fra IRF i 2006. (#3)

På trods af dette kan man stadig den 11/6 2010 på IRF’s hjemmeside finde glucosamin som 2. valg i behandlingen af OA. (#4)

Søger man på IRF under nationale rekommandationer, findes GA derimod på listen over ikke-rekommanderede præparater. (#5)

**Formål:**

Vi ønsker derfor med dette litteraturstudie at belyse:

**- Er der aktuelt evidens for effekten af glucosamin i behandlingen af osteoartrose?**

**Metode:**

Litteraturstudium.

**Materiale:**

Der er anvendt PubMed søgning.

Der er lavet Mesh-søgning på ordene ”osteoarthritis” og Mesh-søgning på ”glucosamine”.

Der er også søgt specifikt i Cochrane-databasen med søgeordet ”Glucosamine”.

Søgestrengen er vedlagt i bilag (#6).

Datoafgrænsningen i vores søgning i PubMed er 27.september 2006 til 25.august 2010.

27.september er datoen for den seneste revision af referencelisten for glucosamin på IRF’s hjemmeside.

25.august 2010 er datoen, hvor protokollen laves.

Som det fremgår af søgestrengen (#6) medtages: Clinical Trials, RCT, Meta-Analysis og reviews.

Herved fremkommer 58 artikler, der gennemgås manuelt med gennemlæsning af abstracts og/eller full-text artikel (artikler hvor abstracts ikke har været til rådighed eller hvor abstracts ikke har været dækkende for inkludering eller ekskludering).

Eksklusionskriterier:

7 artikler ekskluderes grundet manglende placebo-kontrol.

4 artikler ekskluderes, da de omhandler effekt på andre sygdomme end osteoartrose.

2 artikler ekskluderes, da effektmålet er kirurgi/udsættelse af kirurgisk indgreb.

4 artikler ekskluderes, idet de omhandler glucosamins farmakokinetik.

3 artikler ekskluderes, idet de omhandler osteoartrosens patofysiologi.

7 artikler ekskluderes, da de omtaler andre formuleringer end de i Danmark solgte formuleringer. (Bilag 11)

2 artikler ekskluderes, da de er guidelines.

6 artikler ekskluderes af andre årsager (akupunktur-studie, prævalens-studie, del af artikel-serie og 3 korte henvisninger til andre reviews).

1 artikel ekskluderes, da den stammer fra ikke-lægevidenskabeligt tidsskrift.

Herefter resterer 21 artikler, idet 2 artikler er omtale af samme studie i 2 forskellige tidsskrifter (#9).

Yderligere materiale er Cochrane Reviews fra 2005 og 2009 samt GAIT-studiet fra 2005, som ligger uden for den tidsmæssige søgeramme, men er det studie, som mange af de efterfølgende reviews baserer sig på.

De 21 artikler fordeler sig på 5 RCT ( #7-#12), 15 reviews (#13-#27) samt 1 metaanalyse (#28). GAIT-studiet gennemgås for overskuelighedens skyld under de øvrige RCT.

**Resultater:**

Samtlige de fremsøgte RCT gennemgås i henhold til: Sundhedsstyrelsens checkliste for kritisk litteraturlæsning.

**Gennemgang af RCT:**

**#12:**

**Titel:** Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis

**Forfatter:** Clegg et al.

**Publiceret:** New England Journal of Medicine, feb. 2006

**Studiedesign:** RCT. 24 ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo samt celecoxib kontrolleret multicenter undersøgelse.

**Metode/materiale:** Udført i USA i perioden nov 2000 til juli 2004.

Studiet er finansieret af det amerikanske National Institutes of Health.

1583 pt. deltog ved undersøgelsens start. De blev rekrutteret fra 16 reumatologiske klinikker i USA.

Inklusionskriterierne for deltagere var pt. over 40 år med kliniske samt radiologiske tegn på artrose.

Smerter i knæ, som havde en varighed på minimum et halvt år, blev scoret efter Womac index, hvor Womac-score 125-300 klassificeres som mild artrose (1229 pt) og 301-400 klassificeres som moderat til svær artrose(354 pt.). Derudover vurderedes pt.s symptomer i forhold til funktionsklasser I-III i henhold til American Rheumatism Association (ARA).

De radiologiske tegn på artrose blev vurderet efter kriterierne for Kellgren og Lawrence, og pt der havde grad 2 og 3 inkluderedes. (Bilag 4).

De blev randomiseret i grupper:

placebo (313 pt),

1:Glukosamin hydrochlorid 1500 mg dgl (317 pt)

2:Chondroitinsulfat 1200 mg dgl (318 pt.)

3:Glucosamine hydrochlorid 1500 mg +chondroitinsulfat 1200mg\*3 (317 pt)

4:celecoxib 200 mg dgl. (318 pt)

**Effektmål:**

Primære mål: 20 % nedsættelse i Womac smertescore efter 24 uger. (Bilag1)

Sekundære mål:

1: Ændring i stivhed og funktion i.h.t. WOMACscore

2: Pt.s overordnede egenvurdering af sygdomsstatus og behandlingsrespons vurderet på 100mm VAS

3: Undersøgers overordnede vurdering af sygdomsstatus og behandlingsrespons vurderet på 100 mm VAS

4: Ledforandringer (hævelse)

5: Helbredsrelateret livskvalitet udtrykt i SF-36 (Bilag 3)

6: Samlet vurdering af respons på artrosebehandling i form af OMERACT-OARSI (Bilag 2)

**Resultat:** Man fandt i den samlede gruppe ikke signifikant smertenedsættende effekt af behandling med hverken glucosamin, chondroitinsulfat eller de to i kombination.

I undergruppen af pt. med moderat til svær artrose (WOMAC score 301-400) fandt man signifikant bedring i WOMAC score i gruppen behandlet med kombination af glucosaminhydrochlorid og chondroitinsulfat

M.h.t. sekundære outcomes fandt man signifikant ændring i OMERACT-OARSI i gruppen behandlet med kombinationen af glukosamin og chondroitinsulfat i forhold til placebo.

De følgende 2 RCT er videreførelse af undergrupper i GAIT studiet:

**#8:**

**Titel:** Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitinsulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee

**Fofatter:** A. Sawitzke et al.

**Publiceret:** ARD, juni 2010

**Studiedesign:** RCT. Dobbeltblindet randomiseret placebo samt celecoxib kontrolleret forsøg med opfølgningstid på 24 måneder.

**Metode/Materiale:** Fra Gait-studiet videreførte man en gruppe på 662 pt. i i alt 24 måneders forsøgsperiode.

De 662 var fra starten randomiseret i henhold til GAITs design. De havde radiologisk påviste artroseforandringer i knæ sv.t. Kellgren/Lawrence grad 2 og 3( Bilag 4), og havde inden forsøget haft knæsmerter i min ½ år.

Pt var randomiseret til intervention i form af:

1:Placebo (131 pt)

 2:Glucosamin hydrochlorid 1500 mg dgl (134 pt)

3: Chondroitinsulfat 1200 mg dgl (126 pt)

4: Glucosamine hydrochlorid 1500 mg + chondroitinsulfat 1200 mg dgl (129 pt)

5: Celecoxib 200 mg dgl (142 pt)

**Effektmål:**

Primære mål: 20% reduktion i WOMAC smertescore over 24 måneder (Bilag 1)

Sekundære mål: Ændring i WOMAC funktionsscore samt OMERACT/OARSI (Bilag 2) i.f.t. baseline

Registrering af bivirkninger i henhold til retningslinjer fra FDA (food and drug association)

**Resultat:**

Man fandt ikke signifikant fald i WOMAC smertescore i nogen af interventionsgrupperne sammenholdt med placebo. Dog var der faldende tendens og man så at faldet skete indenfor de første 18 uger, hvilket også var gældende for alle interventionsgrupperne.

Man fandt heller ikke signifikant ændring i WOMAC funktionsscore eller OMERACT/OARSI

M.h.t. bivirkninger fandt man ikke flere bivirkninger ved interventionerne end ved placebo.

Man lavede analyse på undergruppe med WOMAC smertescore sv.t. moderat til svær artrose, (som i det oprindelige GAIT-studie havde haft effekt af kombinationen Glucosamin hydrochlorid og chondroitinsulfat) og fandt heller ikke her signifikant bedring efter 24 måneder.

**#10:**

**Titel:** The Effect of Glucosamine and/or Chondroitin Sulfate on the Progression of Knee Osteoarthritis

**Forfatter:** A. Sawitzke et al.

**Publiceret:** Arthritis & Rheumatism okt.2008

**Studiedesign:** RCT. Dobbeltblindet randomiseret placebo samt celecoxib kontrolleret forsøg med opfølgningstid på 24 måneder.

**Metode/Materiale:** Fra Gait-studiet videreførte man en gruppe på 357 pt. i i alt 24 måneders forsøgsperiode. Ikke alle forsøgspersoner kunne inkluderes med begge knæ. Således blev der analyseret på måleresultater fra i alt 581 knæ.

De 357 forsøgspersoner var fra starten randomiseret i henhold til GAITs design. De havde radiologisk påviste artroseforandringer i knæ sv.t. Kellgren/Lawrence (Bilag4) grad 2 og 3, ledspalte i knæ på minimum 2 mm samt smerter i knæ i min ½år op til undersøgelsens start.

Pt var randomiseret til intervention i form af:

1:Placebo (70 pt/113 knæ)

2:Glucosamin hydrochlorid 1500 mg dgl (77 pt/123 knæ)

3: Chondroitinsulfat 1200 mg dgl (71 pt/ 116 knæ)

4: Glucosamine hydrochlorid 1500 mg + chondroitinsulfat 1200 mg dgl (59 pt/ 94 knæ)

5: Celecoxib 200 mg dgl (80 pt/135 knæ)

**Effektmål:**

Primære endemål var gennemsnitlig ændring i ledspaltens størrelse i.f.t. baseline. Dette vurderet ud fra computermålinger af digitaliserede røntgenbilleder. Ændringen blev opgjort efter 24 måneder

Sekundære endemål var antallet af forsøgspersoner med progression i artrosesygdom efter 24 måneder. Progression blev defineret som tab af ledspaltestørrelse på over 0,48 mm.

**Resultat:**

Man fandt ikke signifikant effekt af intervention på ændring i ledspaltens størrelse sammenholdt med placebo. Dog syntes gruppen af patienter med Kellgren/Lawrence forandringer grad 2 at have større potentiale for sygdomsmodifikation ved intervention end grad 3-patienter.

Man fandt heller ikke signifikant forskel på sygdomsprogression i intervetionsgrupperne sammenholdt med placebo-gruppen.

**#11**

**Titel:** Glucosamin Sulfate in the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms GUIDE (=Glucosamine unum in Die)

**Forfattere:** Herrero-Beaumont et.al

**Publiceret:** Arthritis and rheumatism 2007

**Studiedesign:** RCT. GUIDE-studiet et industrielt sponsoreret studie udført i Europa

**Metode/materiale:** 318 patienter deltager, patienterne er visiteret fra reumatologiske klinikker. Rekruttering starter i 2000 og studiet slutter i 2002.

Forsøgspersonerne er rekrutteret fra 13 forskellige reumatologiske klinikker i Portugal og Spanien

Flere kvinder end mænd deltager i forsøget, men de er ligeligt fordelt i interventionsgrupperne.

Kompliance god i alle 3 forsøgsgrupper>95%

De inkluderede var patienter med symptomatisk knæartrose, BMI<30, radiologisk verificeret artrose (Bilag4), Lequesne index ved randomisering er minimum 4. (Bilag 5).

Interventionsgrupperne:

Glukosamin sulfat og paracetamol overfor placebo (3 arme)

318 patienter deltager

1. Placebo (104 ptt)
2. Paracetamol 1 gram x 3 dgl (108 ptt)
3. Glucosaminsulfat 1500 mg x 1 dgl (106 ptt)

**Effektmål:**

Primære effektmål: Lequesne index (bilag 5)

Sekundære endepunkter: Ændringer i Likert skala(0-4) (bilag 6), WOMAC-score, (Bilag 1), OARSI-skala (Bilag 2), PASS (Bilag 7).

Effekten måles efter 1, 3 og 6 måneder.

**Resultater:**

Der findes statistisk signifikant effekt af glucosamin, men ikke for paracetamol.

For både Glukosamin og paracetamol er effekten gående i positiv retning, dog er den kun statistisk signifikant positiv for glukosamin sulfat.

**#7:**

**Titel:** Effect of Glucosamine on pain related disability in Patients With Chronic Low Back Pain and Degenerativ Lumbar Osteoarthritis.

**Forfatter:** P Wilkens, Scheel, Grundnes m.fl

**Publiceret:** American Medical Association July, 7, 2010.

**Metode/materiale:**

Norsk undersøgelse, Oslo Universitetshospital Outpatient Clinic, Oslo.

I undersøgelsen indgår 250 personer henvist fra praktiserende læger, kiropraktorer, fysioterapeuter og respondenter på avisannonce.

Inkluderede patienter på min 25 år, der havde Lower Back Pain (LBP) i min 6 mdr. med minimum RMDQ på 3 af 24 (Bilag 8).

MR scanninger skulle afsløre degenerative forandringer hos alle, MR skulle være foretaget indenfor 1 år. MR scanningerne blev vurderet blindt.

250 patienter randomiseres til

1. placebo (125 patienter)
2. 1500 mg glucosamin x 1 dgl i 6 mdr. (125 patienter)

Efter 6 mdr. kunne patienterne selv vælge behandling.

Det var tilladt at anvende smertestillende behandling, massage og fysioterapi under forsøget

Opfølgning skete efter 6 uger, 12 uger, 24 uger og 1 år.

Mål for kompliance var optælling af kapsler efter 3 og 6 måneder

**Effektmål:**

Primære effektmål var RMDQ med maximalt pointscore på 24.

En reduktion på 3 point målt på RMDQ blev klassificeret som respons på behandlingen.

Sekundære endepunkter: Forsøgspersonernes vurdering på NRS (numeric pain rating scale) af de værste ryg- eller bensmerter i den foregående uge.

Livskvalitetsmål: EQ-5D samt EuroQ-VAS, (Bilag 9).

Den globale effekt af glukosamin blev målt på en Likert skala. (Bilag 6)

250 forsøgspersoner med 103 der gennemførte i glukosamin gruppen og 105 der gennemførte i placebogruppen, frafald 16,8 %. 10 deltagere gik ud af interventionsgruppen på baggrund af bivirkninger.

**Resultat:** Der fandtes ikke signifikant effekt af glucosamin.

**#9:**

**Titel:** Effect of glucosamine sulphate on hip osteoarthritis

**Forfatter:** R. Rozendaal et al

**Publiceret:** Annals of Internal Medicine, 2008

**Studiedesign:** RCT. Randomiseret dobbeltblindet, placebo kontrolleret studie. 2 års varighed.

**Metode/ materiale:** studiet blev udført i Rotterdam, Holland, i perioden 2003-2006

Studiet blev lavet uden medfinansiering fra lægemiddelindustrien.

I alt 222 pt blev inkluderet i studiet, rekrutteret fra praktiserende læge. Pt. der kunne inkluderes, opfyldte kriterierne for hofteartrose i.h.t. American college of Rheumatology. Patienter med forestående hoftealloplastik og svær konkurrerende sygdom blev ekskluderet.

Patienterne blev randomiseret i 2 grupper, randomiseringen var blindet:

1: placebo (111 pt)

2: glucosamin sulfat 1500 mg 1 gang dagligt (111 pt)

**Effektmål:**

Primære effektmål : Fald i WOMAC score for smerte og funktion samt ledspalteforsnævring efter 2 år.

Sekundære effektmål: Fald i WOMAC score for smerte og funktion efter 3,12 og 24 måneder samt smerte bedømt på VAS efter 3,12 og 24 måneder.

**Resultat:** Man fandt ikke evidens for effekt af glucosamin sulfat sammenholdt med placebo i forhold til hverken primære eller sekundære effektmål.

**Samlet vurdering af RCT**

Indledningsvis er der nogle betragtninger, der gør sig gældende for alle undersøgelserne. Efterfølgende er der kommentarer på de enkelte undersøgelser.

Undersøgelsernes størrelse er noget forskellige hvad angår antal deltagere. Dog kan man samlet set sige at alle de omtalte RCT har et pænt antal deltagere i hver interventionsgruppe.

Frafaldet i undersøgelserne varierer og kommenteres separat.

I de RCT, vi gennemgår, er der gjort rede for selektion af forsøgspersoner, blinding og randomisering. Der skønnes at være tale om tilstrækkelig blinding af både forsøgspersoner, interviewere og forskere i dem alle.

Randomiseringen fremstår vellykket, da der ved baseline er tale om sammenlignelige grupper.

Vi skønner, der i høj grad er taget højde for bias i alle undersøgelserne.

Dog tager kun #7 højde for socioøkonomiske forhold ved inklusion og randomisering.

Der er ikke taget højde for fysisk belastning under forsøgene. Hvis der er ulighed i belastningen interventionsgrupperne imellem, vil dette kunne påvirke resultatet.

I forhold til mål for interventionernes effekt, er der i de fleste tilfælde tale om effektmål i form af smerte og funktion. De er forsøgt standardiserede ved hjælp af anerkendte skalaer for smerte, samt specificerede mål for funktionsniveau.

I #10 er effektmålet umiddelbart mere objektivt måleligt, da det drejer sig om ledspalteforsnævring målt på standardiserede røntgenoptagelser.

I beregning af resultater angiver forfatterne i samtlige RCT, at man benytter sig af princippet for intention-to-treat, og man angiver statistiske sikkerhedsberegninger i form af confidensintervaller og p-værdier for resultaterne.

Konklusionerne på studierne er modstridende.

Der er i undersøgelserne anvendt forskellige præparat-formuleringer (Bilag 10).

Det er værd at bemærke, at den ene undersøgelse, der viser signifikant effekt af glucosamin (#11) er finansieret af firmaet Rotta-Pharm, der producerer glucosamninsulfat.

Endvidere er forfatterne til denne artikel ønnede talere på konferencer arrangeret af Rotta-Pharm.

I det følgende vil vi for hver enkelt undersøgelse knytte et par specifikke kommentarer til vores vurdering af undersøgelsernes resultater og metoder:

#11 GUIDE:

Studiet har indledningsvist en god størrelse, men frafaldet er stort på ca. 30%. Frafaldet er ikke ligeligt fordelt mellem interventionsgrupperne, således er der frafald på 33 % i placebogruppen mod 26% i både paracetamol- og glucosamingrupperne. Det kan teoretisk have indflydelse på den målte effekt.

På baggrund af denne undersøgelse er der fundet en lille, men signifikant effekt af glukosamin på knæartrose.

For både glucosamin og paracetamol er effekten gående i positiv retning, dog er den kun statistisk signifikant positiv for glukosamin sulfat.

Det er dog påfaldende, at den lille effekt af glucosamin vægtes så højt ift. effekten set af paracetamol, idet begge mål ligger meget tæt på hver sin side af p-værdien (0,05).

Det er ligeledes påfaldende, at der ikke kommenteres yderligere på den manglende effekt af paracetamol, som er et meget anvendt præparat i behandlingen af artrose (omend dette jo ikke er studiets formål.)

Det er også bemærkelsesværdigt at man i Guidestudiet ekskluderer personer med BMI over 30, da undersøgelsen vedrører en sygdom, hvor overvægtige patienter er overrepræsenterede og ofte også med sværere grad af symptomatologi.

Vi ser det som et overskyggende problem for troværdigheden, at lægemiddelindustrien har været aktivt deltagende og finansieret selve studiet.

#12 GAIT:

Studiet er klart det største, men det udjævnes dog noget af at der undersøges så mange interventioner på en gang, således at de enkelte interventionsgrupper reelt ikke er meget større end de øvrige undersøgelsers. Frafaldet er acceptabelt på ca. 20 %.

I vurderingen af undersøgelsens resultater, er det bemærkelsesværdigt, at der er et placebo-respons på over 60 %. Det kan medvirke til, at der ikke kan vises nogen effekt af interventionerne trods gruppernes størrelse.

Gruppen af moderat til svær artrose, hvor der findes effekt af kombinationsbehandling, er lille, og man kunne derfor forestille sig at en eventuel positiv effekt af glucosaminhydrochlorid ikke kan påvises p.g.a. manglende statistisk styrke.

I forhold til anvendelighed og generaliserbarhed til danske artrosepatienter er det vigtigt at understrege, at det afprøvede glukosaminprodukt er af typen glucosaminhydrochlorid.

Det bemærkes, at gruppen moderat-svær artrose ikke er målgruppe for IRF’s anbefalinger.

#8

Studiet er en videreførelse af GAIT-studiet.

Styrken af undersøgelsen er lav pga et frafald på 47%. Der er ikke taget stilling til, hvorfor frafaldet er så stort. Et bud kunne være, at et forsøg, der initialt annonceres til at vare 6 måneder er blevet forlænget til 24 måneder.

Problemet med undersøgelsen er dog, at forfatterne særligt ønsker at undersøge den undergruppe af patienter med moderat-svær artrose, som i GAIT-studiet viste tendens til effekt af glucosamin, samt at belyse eventuelle bivirkninger. Lige præcis disse endemål er ikke angivet med nøjagtige resultater og statistik, hvilket forekommer kritisabelt.

#10

Dette er en videreførelse af GAIT.

Dog er der en forskel i rekruttering af forsøgspersoner, idet kun 9 af de oprindeligt 16 involverede centre fra GAIT kunne deltage i data-indsamling (de øvrige kunne ikke leve op til de fastsatte standarder for den radiologiske del af studiet.) Det skønnes ikke muligt at vurdere om dette kan have indflydelse på resultatet.

Også i denne arm af GAIT er et stort frafald.

Man angiver at benytte sig af intention-to-treat, men det er meget vanskeligt at læse sig entydigt til, da der er mange forskellige tal opgivet i tekst og tabeller. Man kan således reelt ikke følge forfatternes vej fra design over resultat til konklusion.

Effektmålet er umiddelbart objektivt måleligt, da det drejer sig om ledspalte-forsnævring målt på standardiserede røntgenoptagelser. På trods af det meget objektive effektmål, findes en måleusikkerhed på 14 %, mod en forventet usikkerhed på 3 %.

Resultaterne påvirkes også af, at ledspalteforsnævringen i placebogruppen var mindre end forventet som følge af almindelig aldring. Man forventede 0,20 mm/år i placebogruppen, men så kun en forsnævring på 0,14mm/år.

Det gør det sværere for studiet at påvise effekt af interventionen, hvilket forfatterne selv gør læseren opmærksom på.

# 7:

Det bør pointeres, at man som deltager i dette studie frit har kunnet vælge supplerende behandlinger undervejs, dvs. kiropraktik, fysioterapi, massage, NSAID, andre analgetika. Det gør det vanskeligt at vide, om den målte effekt alene eller overvejende skyldes interventionen, eller den skyldes de medvirkende forsøgspersoners tilvalg.

Hvad angår generaliserbarhed af denne undersøgelse, drejer den udelukkende om lændesmerter på degenerativ basis. Man kan således ikke bruge den til argumentation for eller imod brug af glucosamin i behandlingen af knæ- og hofteartrose.

#9

Undersøgelsen beskæftiger sig udelukkende med glucosamins effekt på hofteartrose.

Undersøgelsen udmærker sig ved et frafald på kun 7%.

Man må dog kritisere at effektmålet er meget løst sat. Man har ikke på forhånd defineret hvilket fald i symptomscore, man satte som mål for effekt, hvorimod den radiologiske effektmåling var klart defineret i antal millimeter.

**Metaanalyse:**

Gennemgås i hht. Sundhedsstyrelsens checkliste for ”systematiske oversigtsartikler og metaanalyser”.

**#28:**

**Titel:** ”Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis.”

**Forfattere:** Ho Lee et al.

**Publiceret:** Rheumatology Int. Juni 2009.

**Formål:** Formålet med meta-analysen er, at beskrive den strukturelle effekt af dagligt indtag af GA og CS, chondroitinsulfat, på JSN (joint space narrowing). Problemstillingen er velafgrænset og relevant beskrevet.

**Metode/materiale:** Søgemetoden er beskrevet som søgning i hhv. Medline, Cochrane og en manuel søgning. Herefter er meta-analysen foretaget på 6 studier.

Iden del af analysen, der omhandler GA´s effekt, er der inddraget 2 RCT´er. De to RCT´er virker rimelige at lægge sammen, baseret på de beskedne baseline-oplysninger vi får, i form af: køn, alder og BMI. GA- og CS-delen er klart adskilte i analysen, og der er regnet såvel p-værdier som confidensintervaller. Der er foretaget konsekvente ITT analyser.

**Effektmål**: ”reduceret ledspalte-forsnævring” - hvor et tab på under 0,5 mm betragtes som klinisk signifikant.

**Resultat**: Metaanalysen viser at GA og CS kan forsinke den radiologiske progression af OA i knæet efter dagligt indtag i 2-3 år.

**Vurdering af metaanalysen**

Forfatteren påpeger selv 4 svage punkter ved analysen og dens konklusion:

1) Der er fortsat for få data på effekten af langvarigt glucosaminforbrug på JSN.

2) effekten er kun undersøgt på et enkelt produkt – Rotta-Pharm.

3) Doseringen er 1 x daglig, mod x 3 i tidligere studier og

4) Effekten er kun undersøgt på knæ.

Det lille materiale, forklares ved det snævre emne: Kun på knæ, og kun studier hvor der foreligger radiologisk materiale for 3 undersøgelsesår.

Studiets kliniske relevans er noget tvivlsom, idet glucosamin ordineres på baggrund af symptomer. Effektmålet er derimod en radiologisk parameter (JSN), der ikke er ligefrem proportional med smerte og funktionsniveau.

Der er ikke taget højde for den strålehygiejniske problemstilling i studierne.

Den udledte konklusion virker rimelig på det udvalgte data-materiale.

**Gennemgang af reviews:**

Ved den systematiske databasesøgning samt manuelle gennemgang, fandt vi 21 artikler – heraf 15 reviews. Disse nærlæstes og opdeltes efter hovedkonklusion i kategorierne: 1) Positivt, 2) Negativt og 3) Inkonklusivt resultat mht. glucosamins effekt på osteoartrose.

Artiklerne fordelte sig med 6 i gruppen af positive, 3 i gruppen af negative samt 6 i gruppen af inkonklusive.

Fra hver af de 3 grupper udvalgte vi en. Hovedkriterierne for fravalg i de 3 grupper var:

a) Hovedvægten ikke på glucosamins effekt på OA.

b) Vægtning af materiale hovedsageligt ældre end fra 2005.

c) For smal referenceliste.

d) Metoden ikke sufficient beskrevet.

De 3 valgte reviews gennemgås systematisk i hht. Sundhedsstyrelsens checkliste for ”Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser”

**A: Gennemgang af review med positiv konklusion:**

**#20:**

**Titel:** ”Glucosamine and Chondroitin Sulfate as Therapeutic Agents for Knee and Hip Osteoarthritis”

**Forfattere:** Olivier Bruyere og Jean-Yves Reginster

**Publiceret:** Drugs Aging, 24:2007.

**Formål:** At evaluere studier, der beskriver effekten af GA og CS på progression af hofte-OA og knæ-OA. Effektmålet er beskrevet som en symptomatisk effekt. Således en velafgrænset og klinisk relevant problemstilling.

**Metode/materiale:** Studiet består af 9 RCT´er, 2 metaanalyser og 1 Cochrane Review fra 2005. Den anvendte søgestreng er ikke oplyst, og litteratursøgningen derfor vanskelig at vurdere.

**Resultat:** Reviewet finder at der er lille til moderat effekt af GA på OA.

**B: Gennemgang af review med inkonklusivt resultat**

**#21**

**Titel:** ”Glucosamine for Pain in Osteoarthritis – Why Do Trail results Differ?”

**Forfattere:** Vlad et al.

**Publiceret:** ”Arthritis & Rheumatology” i Juli 2007.

**Formål:** Formålet med dette review er at beskrive mulige årsager til forskelligheden blandt de mange RCT’ers konklusioner om glucosamins effekt.

**Metode/materiale:** Materialet er et review over 15 RCT´er.

Søgehistorikken er grundigt beskrevet, incl. søgeord. Søgningen er fuldstændig og udtømmende.

Artiklen belyser faktorer, der kan forklare heterogeniciteten i de inddragede RCT´er, med baggrund i den kliniske problemstilling – er der evidens for GA på OA? Effektmålet er ”heterogeniciteten studierne imellem”. Denne størrelse beregnes i form af en P-værdi.

**Resultat:** Med baggrund i de heterogene RCT´ er, bliver konklusionen på GS´s effekt på OA **inkonklusiv.**

Det konkluderes, at forskelligheden er større end forventet ved tilfældighed. Denne forskellighed udredes, og der gives svar på hvor bias skal søges. Forfatterne nævner involvering af lægemiddelindustrien, forskellighed i produktformuleringer samt insufficient blinding.

**C: Gennemgang af review med negativ konklusion:**

**#14**

**Titel:** ”Review article: Glucosamine”

**Forfattere:** Kirkham og Samarasinghe

**Publiceret:** Journal of Orthopaedic Surgery, 17:2010.

**Formål:** Formålet med reviewet fremgår ikke klart. Ej heller effektmålet er klart – der tales om såvel funktionel som strukturel effekt af GS og CS på OA.

**Metode/materiale:** Studiet omfatter 3 RCT og 1 Cochrane analyse.

Den tilgrundliggende litteratursøgning er ikke beskrevet.

**Resultat:**

Forfatterne kommer frem til at der lille eller ingen evidens for glucosamins effekt.

**Samlet vurdering af reviews.**

Der gives her en samlet vurdering af reviews, hvorefter de enkelte reviews kommenteres.

Overordnet set gælder for de 15 reviews, at intet angående effekten siges fuldstændigt kategorisk.

Der er umiddelbart en overvægt af reviews, der sandsynliggør glucosamins effekt, dog er der meget uklare udmeldinger fra forfatterne, der konkluderer ”mulig effekt” og ”få bivirkninger”. Dette ligger helt i tråd med at der er hele 6 inkonklusive reviews.

Kvaliteten af studierne er svingende. De er alle for gamle til at inddrage de nye, store RCT. Det er faktorer, der bidrager til at reducere materialets vægt og evidens.

#20

Baseret på egen søgning på emnet, samt det inkluderede materiale virker søgningen både omfattende og relevant.

I de RCT, der indgår i studiet, er der angivet p-værdier med confidensintervaller, men de statistiske mål er ikke konsekvent anvendt i konklusionen. Vi vurderer de inkluderede studier som relevant sammenlignelige, idet undersøgelserne samstemmende omhandler glucosamins effekt på OA.

Reviewet berører mange aspekter af såvel mulige virkninger som bivirkninger af den undersøgte behandling. Forfatterne har taget højde for mulige confoundere (præparatformuleringer og -doseringer, placeboeffekt på over 60 % i ét af studierne).

På baggrund af det inddragede materiale, vurderes konklusionen rimelig og velunderbygget – udgivelsesåret taget i betragtning. Dog kan det undre, at man kan have GAIT (#12) med i referencelisten og så alligevel konkludere at glucosamin har effekt på OA. Man fristes til at se på forfatteren til dette review, der selv er medforfatter på flere arbejder udført med positivt udfald, med det specifikke præparat glucosaminsulfat fra firmaet Rotta-Pharm.

#21

Artiklen adskiller sig fra de to øvrigt valgte reviews med hensyn til den kliniske problemstilling, der her mere har akademisk tilsnit.

Artiklen har vi valgt at medtage, idet den er citeret i en stor del af vores gennemlæste materiale. Specielt er den flittigt brugt som reference i de forskellige reviews diskussionsafsnit.

Reviewet er systematisk opbygget med velunderbyggede vigtige konklusioner, der til dels forklarer den uenighed, der er omkring glucosamin effekt. Dertil kommer en udtømmende søgning af materiale og en uafhægighed af medicinal industrien. Artiklens konklusion vurderes rimelig.

Sammenlagt vurderes reviewet af høj kvalitet. Dog svagheder i form af: manglende søgestreng og deraf mulig bias, inkonsekvent brug af statistiske mål samt manglende oplysninger om de inkluderede personer ”at baseline”.

#14

Effektmålet fremgik ikke klart i artiklen og man måtte via konklusionen deducere sig frem til formålet.

Flere referencer angives i referencelisten som ”not found”. Trods det, at udgivelses året er 2009, er sidste reference fra 2005 – (første fra 1971!). Selv om artiklen er relativt ny, inkluderer studiet ikke de ofte citerede RCT – GAIT (#12) og GUIDE (#11).

Gruppen af reviews med en samlet negativ konklusion var på alle måder den dårligst dokumenterede (metodemæssigt, mht. udtømmende litteratursøgning og konklusion).

Den manglende metodemæssige konsekvens og den sjuskede referenceliste i dette review, giver det meget lidt vægt.

Konklusionen af studiet er på baggrund af ovennævnte noget overraskende. De inkluderede studier, der alle er positive/til dels positive over for glucosamins effekt, ender med en **primært negativ konklusion.**

**Baggrundsmateriale**

Med henblik på den senere diskussion gennemgås kort Cochranes hovedresultater, da disse er med til at danne baggrund for IRF´s anbefalinger(#2) og ofte betragtes som værende ”gold standard”.

**#29**

**Cochrane 2005:**

Der indgår 16 RCT (2029 patienter) og hovedkonklusionen fra reviewet er, at glucosamin er både effektiv og sikker behandling af OA.

I 13 RCT, hvor GA testes versus placebo, vises i alle på nær 1 at GA er placebo overlegen.

I de 4 RCT, hvor GA testes versus NSAID, viser 2 samme effekt og 2 viser, at GA er mere effektiv end NSAID.

Forfatternes konklusion: Yderligere forskning er nødvendig for at afgøre langtidseffekten og -bivirkninger. De fleste af RCTerne evaluerede et Rotta-Pharm præparat. Det vides ikke om forskellige præparatformuleringer er lige effektive.

**#30**

**Cochrane 2009:**

I dette review indgår 25 RCT med 4963 patienter.

Analyser med adækvat blinding viser ingen effekt af GA på smerte, WOMAC smerte, funktion eller stivhed (Bilag B1).

Hvis der anvendes Lequesne index ses fald i Lequesne index svarende til moderat effekt.

Kun studier med Rotta-Pharm præparater viste statistisk signifikans.

Forfatternes konklusion: Ikke Rotta-Pharm præparater viser ingen effekt.

**Økonomi:**

Glukosamin er et håndkøbspræparat, hvortil der kan ydes et klausuleret tilskud.

Tilskud ydes til pensionister samt til patienter med let til moderat osteoartrose. (#1)

Ved at se på statistikken for lægemidler og lægemiddelgrupper, 2005 til 2009, fremgår det ved en søgning på glucosamin med ATC koden M01AX05, at det er primærsektoren der tegner sig for langt størsteparten af de udskrevne recepter, samt at der lader til at være nogen regional forskel på tendensen til at udskrive glucosamin.

Således er ca. 3 gange så mange borgere i region Hovedstaden i behandling med glucosamin sammenlignet med region Nordjylland.

I perioden fra 2005 til 2007 ses et dalende omsætning af glucosamin. Forbruget når minimum i 2007, hvorefter der igen ses en let stigende tendens i forbruget frem til 2009.

På lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes en samlet opgørelse for salg af lægemidler i Danmark

For håndkøbslægemidler med klausuleret tilskud er der lavet en særlig opgørelse, der viser, at der i 2009 blev omsat for 486 millioner kroner. Heraf udgjorde glucosamins omsætning 135 millioner kroner, dvs. ca. 28 % af det samlede salg af tilskudsberettigede håndkøbspræparater. (Bilag 10)

**Diskussion**

**Betragtninger vedr. litteraturen omtalt i dette projekt:**

Vores litteratursøgning omfatter artikler vedrørende glucosamin og artrose i bred forstand, da indikationen for glucosamin er let til moderat artrose uden skelen til hvilke led, der er afficerede.

Der er lavet 3 Cochrane Reviews om Glucosamin og Osteoartrose; År 2001, opdatering 2005 (#29) og opdatering 2009 (#30).

Under vores PubMed søgning dukkede hverken Cochrane 2005 eller 2009 op. Vi forventede ikke at finde Cochrane 2005 med datoafgrænsningen i vore søgekriterier, men var meget forundrede ikke at finde Cochrane 2009.

Eftersom vi vidste den eksisterede, fik vi hjælp fra forskningsbibliotekar fra Sydvestjysk Sygehus Esbjerg.

Trods hans hjælp dukkede Cochrane 2009 ikke op i PubMed søgningen.

Vi har derfor søgt specifikt på Cochrane reviewet fra 2009. At lede specifikt efter en enkelt artikel er en skævvridning af søgningen, hvor man ”fisker” og derved får man ikke alle de andre artikler, man burde have haft i en bredere søgning.

Det har ikke været muligt at finde en forklaring på, hvorfor Cochrane 2009 ikke kommer frem ved de anvendte søgninger.

Vi må derfor erkende, at vores udvalg af artikler har en sample-bias.

Da vores formål med projektet er at belyse den aktuelle evidens for glucosamin, har vi været nødt til at skele til, hvad der tidligere var anbefalet. Idet IRFs anbefalinger frem til for få måneder siden havde Cochrane 2001 som ”første reference”, har vores ”omdrejningspunkt” bl.a. været de efterfølgende Cochrane Reviews.

Vi har valgt at referere til Cochrane 2005, som er en opdatering af reviewet fra 2001.

Cochrane 2005 indeholder ikke nyere data end reviewet fra 2001, hvilket også er kommenteret i den opdatering fra 2005, som vi er i besiddelse af. De ”seneste” artikler i reviewet fra 2005 er fortsat artiklerne fra 1999.

En af kommentatorerne i reviewet fra 2005 påtaler også, at man ikke burde have publiceret Cochrane 2005, når der ikke var tilført nye artikler til reviewet. Denne holdning kan vi kun tilslutte os.

Nærlæses reviewet fra 2009, virker det også påfaldende, at forfatternes konklusion er mere i favør for glucosamin end selve hovedresultatet giver belæg for. (#30)

I vores søgning efter relevant litteratur stod det hurtigt klart, at visse forfattere var og er meget produktive. Der er en udtalt tendens til at de samme forfattere citerer hinanden.

Således går argumentationen i ring, og en tendens til påvist effekt forstærkes. Samtidig har det den konsekvens, at ingen tør tage stilling til produktets effekt definitivt.

Særligt for de publicerede reviews er der inkongruens mellem de beregnede resultater og den endelige konklusion. For klinikeren er dette højst uheldigt, da det ofte er reviews eller abstracts deraf, der danner baggrund for ændret farmakologisk praksis.

Der er stadig god plads i litteraturen til det review, der endegyldigt samler op og melder klart ud angående glucosamins effekt.

Vi har i denne proces været overraskede over at finde ud af, i hvor høj grad det lader sig gøre for forfattere at fremstille effekter i sub-grupper som værende hovedresultat. Efterfølgende citeres dette i andre artikler som overordnede konklusioner.

Det er gået op for os, hvor svært det er at dømme et allerede anvendt præparat ”ude”. Har en undersøgelse et negativt resultat, bliver konklusionen på artiklen, at der er behov for yderligere forskning.

Dette bør ses i lyset af, at en stor del af undersøgelserne er sponsorerede af lægemiddelindustrien.

I denne sammenhæng skal det kommenteres, at alle Cochrane reviews om glucosamin er redigeret af Dr. Tanveer Towheed, som må formodes at være helt eller delvist inhabil i beskrivelsen af glucosamins effekt. Han har været ”invited speaker” ved et ACR (American College of Rheumathology) møde i November 2001 arrangeret af Rotta-Pharm, Italien. Han modtog et engangshonorar for fremlæggelsen af alle tilgængelige metaanalyser ved symposiet.

Dette er påfaldende, eftersom Rotta-Pharm i reviewet fra 2009 udnævnes til at være den eneste præparat-formulering, der har vist effekt…

Derudover har reviewets 2.forfatter, Dr. Tassos Anastassiades, fået 2 patenter på syntetiske glucosamin-substanser.

**Konklusion:**

På baggrund af nærværende litteraturstudie findes der ikke aktuelt evidens for effekt af glucosamin til osteoartrose.

**Perspektivering:**

**Perspektivering af litteraturen i forhold til behandlingsvejledninger og de samfundsøkonomiske konsekvenser heraf.**

Indgangsvinklen for vores projekt har været at lade IRF’s anbefaling pr. 11. juni 2006 være udgangspunktet for undersøgelsen af de aktuelle anbefalinger.

Vi ville se på, hvilke referencer IRF havde og herefter hvilke nye artikler, der var kommet til siden.

Den sidste opdatering på IRF’s referenceliste for glucosamin er fra 27.september 2006. (#2)

En hel del har dog ændret sig på IRF’s hjemmeside gennem de måneder, vi har været i gang med forskningsprojektet.

Da vi søgte på ”artrose” på IRF’s hjemmeside 11. juni 2010, kom som ”første hit” vejledningen ”Behandling af artrose”(#4), hvori glukosamin anbefales som 2.valgsbehandling efter paracetamol. Referencelisten til denne vejledning havde 3 artikler, der omhandlede glucosamin. 2 af disse artikler (Reginster 2001 (#34) og Pavelka 2002 (#35)) har siden vist sig at være omdrejningspunktet for rigtig mange af de ældre artikler, vi siden skulle finde frem til. Den 3. var en behandlingsvejledning fra European League Against Rheumatism, EULAR (#36).

Trods det, at den nationale rekommandationsliste på IRF fra december 2009 vurderer dokumentationen for glucosamin ”særdeles svag”, var vejledningen ”Behandling af artrose” (#4) alligevel at finde som første hit ved søgningen 11.juni 2010.

Under vores første søgning studsede vi over, at referencelisten for glucosamin på IRF’s hjemmeside (#2) nævnte et ”Cochrane review fra 2003”. Vi kontaktede farmaceut hos IRF, Dorte Glintborg, og hun mente, det drejede sig om en trykfejl, og at det nok var 2001-review’et, der var refereret til.

Siden er der på IRF’s hjemmeside sket en del ændringer, som bør kommenteres.

Der er bl.a. publiceret en ”glucosamin-negativ” artikel på forsiden, ”Glukosamin ved kroniske lændesmerter og artrose” (# 7).

Desuden er vejledningen ”Behandling af artrose”(#4) fjernet fra hjemmesiden ligesom referencelisten til glucosamin heller ikke er at finde længere (søgning 16.12.2010, Bilag 13). Man kan dog stadig finde selve teksten til ”behandling af artrose”, hvis man søger PDF-formatet af de ældre Månedsblade fra oktober 2003 og marts 2004.

Vi finder dette meget interessant.

Da IRFs vejledninger er hyppigt anvendte i den kliniske hverdag som uafhængig og troværdig kilde, er det af største vigtighed, at man der finder aktuel og opdateret viden. Der er ingen tvivl om, at der er kommet øget fokus på berettigelsen af glucosamins anvendelse, men er det rimeligt, at der skal gå år før et nyt Cochrane review giver anledning til ændring i klinisk praksis?

Hele historikken omkring glucosamin startede med et pres fra befolkningen om at få godkendt stoffet til brug hos mennesker grundet en mulig positiv effekt på heste. Man formodede, at glucosamin havde en sygdomsmodificerende effekt. Stoffet blev registreret til humant brug som symptomlindrende præparat til let-moderat artrose. I 2003 blev det gjort tilskudsberettiget med generelt klausuleret tilskud.

I vores øjne er det med den aktuelle evidens ikke rationelt at anvende offentlige midler til behandling med glucosamin.

Spørgsmålet er nu, om den aktuelle evidens også vil kunne rokke på lægemiddelstyrelsens generelle tilskud til glucosamin?

**Interessekonflikter:**

Ingen af gruppens medlemmer har personlig økonomisk interesse i vurderingen af glucosamins effekt.

Ingen af gruppens medlemmer har ydet bistand til industriens forskning på området.

Ingen af gruppens medlemmer har på noget tidspunkt modtaget økonomiske midler fra glucosamin-industrien.

Referenceliste

1. <http://www.irf.dk/dk/aendrede_retningslinjer/tilskud_til_laegemidler_med_glukosamin.htm> Se bilag 10.
2. Referenceliste for glukosaminpræparater og artikel i Månedsskrift for Rationel Farmakoterapi nr. 10, 2003. Findes ikke længere online, se udskrift Bilag 14.
3. ”Glukosamin – mindre effekt end antaget, GAIT-studiet”, IRF 13.marts 2006
4. ”Behandling af artrose”, Rationel Farmakoterapi marts 2004.
5. ”M01 of M09 NSAID, glukosamin og hyaluronsyre”. National rekommandationsliste.
6. PubMed Advanced search – SOM BILAG 15.
7. ”Effect of Glucosamine on Pain-Related Disability in Patients With Chronic Low Back Pain and Degenerative Lumbar Osteoarthritis”, Wilkens et al, JAMA July 2010, Vol. 304, No. 1.
8. “Clinical Efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT”, Sawitzke el al., Ann Rheum Dis 2010, Vol. 69, p.1459-1464
9. “Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis, subgroup analyses of a randomized controlled trial”, Rozendaal et al., Osteoarthritis and Cartilage 2009- 17, 427-432.
10. “The effect of Glucosamine and/or Chondroitin Sulphate on the Progression of Knee Osteoarthritis”, Sawitzke et al., Arthritis & Rheumatism, Vol. 58, Nr. 10, October 2008.
11. “Glucosamine Sulphate in the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms”, Arthritis & Rheumatism, Vol. 56, Nr. 2, February 2007.
12. GAIT-studiet “Glucosamine, Chondroitin Sulphate, and the two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis”, Clegg et al., The New England Journal of Medicine , Vol. 354, Nr. 8, February 2006
13. “The clinical effectiveness of glucosamine and Chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee. A systematic review and economic evaluation”, Black et al., Health Technology Assessment 2009, Vol.13., nr. 52, November 2009.
14. “Review Article: Glucosamine”, Kirkham et Samarasinghe, Journal of Orthopedic Surgery 2009;17(1):72-6
15. “A Review of Evidence-Based Medicine For Glucosamine and Chondroitin Sulphate Use In Knee Osteoarthritis”, Vangsness et al., Arthroscopy, Vol. 25, No.1, January 2009, p. 86-94.
16. “Glucosamine and Chondroitin for Osteoarthritis”, EC Huskinsson, the Journal of International Medical Research, 2008; 36:1161-1179
17. “Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system” Bruyère et al., BMC musculoskeletal Disorders, 2008 ):165
18. “Glucosamine”, Dahmer et Schiller, American Family Physician, Vol. 78, Nr. 4, August 2008.
19. “Dietary and Viscosupplementation in Ankle Arthritis”, Khosla et al., Foot Ankle Clin N Am 13;2008: 353-361.
20. “Glucosamine and Chondroitin Sulphate as therapeutic Agents for Knee and Hip osteoarthritis” Bruyère et Reginster, Drugs Aging, 2007: 24 (7), 573-580
21. “Glucosamine for Pain in Osteoarthritis. Why Do Trial Results Differ?”, Vlad et al., Arthritis & Rheumatism, Vol.56, July 2007 p. 2267-2277.
22. “The Utility of Nutraceuticals in the Treatment of Osteoarthritis”, Frech et Clegg, Current Rheumatology Reports, 2007, 9:25-30
23. “Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis”, Reginster et al., Rheumatology 2007; 46:731-735
24. “Glucosamine in osteoarthritis: Questions remain”, C. Lozada, Cleveland Clinic journal of Medicine, Vol. 74, Nr. 1, January 2007
25. “Glukosamins virkning ved osteoartrose i knæ”, Bliddal et al., Ugeskrift for Læger, 168/50, december 2006
26. ”Evidence-based practice: Review og clinical evidence on the efficacy of glucosamine and chondroitin in the treatment of osteoarthritis”, Distler et al., Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 18;2006 p. 487-493
27. “Osteoarthritis of the knee and glucosamine”, Osteoarthritis and Cartilage, Vol. 14;10. October 2006, p. 963-966.
28. “Effect of glucosamine or Chondroitin sulphate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis” Lee et al., Rheumatology Int, 2010, 30:357-363
29. “Glucosamine therapy for treating osteoarthritis, Review”, Towheed et al., The Cochrane Collaboration, 2005, Issue 1
30. “Glucosamine therapy for treating osteoarthritis, Review”, Towheed et al., The Cochrane Collaboration, 2009, Issue 4
31. Referencer til “Behandling af artrose”. Findes ikke online længere, se Bilag 16
32. ”Glukosamin ved mild-moderat artrose”, Månedsbladet Rationel Farmakoterapi, nr. 10, oktober 2003.
33. ”Glukosamin Pharma Nord tabletter 400 mg”, præparatanmeldelse på IRF’s hjemmeside, sidst opdateret 26.september 2003.
34. Reginster et al., “Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression”: A randomized, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001; 357: 251-6.
35. Pavelka, K. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. Arch Intern Med 2002; 162: 2113-2123.
36. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Reportof a Task Force of the Standing Committee for InternationalClinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) Ann Rheum Dis 2003;62:1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.

**Bilag:**

1. WOMAC-score, se [www.orthopaedicscores.com](http://www.orthopaedicscores.com)
2. Omeract score, se www.oarsi.org
3. SF-36 score, se www.fs-36.org
4. Kellgren/Lawrence radiologisk gradering

Kellgren-Lawrence Grading Scale

Grade 1: doubtful narrowing of joint space and possible osteophytic lipping

Grade 2: definite osteophytes, definite narrowing of joint space

Grade 3: moderate multiple osteophytes, definite narrowing of joints space, some sclerosis and possible deformity of bone contour

Grade 4: large osteophytes, marked narrowing of joint space, severe sclerosis and definite deformity of bone contour

1. Lequesne Index, se http://www.oarsi.org/pdfs/pain\_indexes/Lequesne\_index.pdf
2. LIKERT skala:

1. PASS

PASS, Patient Acceptable Symptom State, Patient Acceptable Symptom State (PASS) has been defined as the highest level of symptom beyond which patients consider themselves well. Cut-points for MCII and PASS are usually identified through two different statistical approaches. The 75th percentage approach identifies the cut-point corresponding to the 75 percentile of the scores for improvement in patients who report an important improvement by the anchoring question. *Ann Rheum Dis* 2007;66**:**iii40-iii41 doi:10.1136/ard.2007.079798

1. RMDQ

|  |
| --- |
|  **Roland and Morris Questionnaire**  |
| **Objectives :** A composite questionnaire to assess self-rated disability due to back pain  |
| **Target population :** Patients with acute or chronic non-specific low back pain  |
| **Method of use :**  |
| Patients give a score of one point for each of the 24 items on the questionnaire that were ticked. An individual patient’s score could thus vary from zero (no disability) to 24 (severe disability).  |
| **Validated languages :** Danish, English, French, German, Greek, Japanese, Norwegian, Portuguese, Swedish, Thai, Tunisian  |

1. EQ-5D

**EQ-5D Nomenclature**

The following is a clarification of the EQ-5D nomenclature. The purpose is to define standards for the naming of concepts used in describing the EQ-5D and data produced by the EQ-5D. This forms part of a wider task of defining standards for the reporting of the EQ-5D. The advantages of a standard nomenclature are in the comprehension by people of what information about the EQ-5D means. First there should be a clear distinction between the questionnaire designed to measure health status (EQ-5D) and the questionnaire designed to collect valuations for health states defined by the EQ-5D. EQ-5D self-report questionnaire (designed to measure health status).

|  |  |
| --- | --- |
| **Term** | **Description** |
| **EQ-5D** | Descriptive system of health-related quality of life states consisting of five dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression) each of which can take one of three responses. The responses record three levels of severity (no problems/some or moderate problems/extreme problems) within a particular EQ-5D dimension.  |
| **EQ-5D descriptive system** | Standard layout for the above five-dimensional descriptive system, for recording an individual’s current EQ-5D self-reported health state (often referred to as page 2 of the EQ-5D questionnaire) |
| **EQ-5D self-reported health state** | An EQ-5D health state recorded by an individual on the EQ-5D descriptive system. |
| **EQ VAS** | Standard vertical 20 cm visual analogue scale (similar to a thermometer) for recording an individual’s rating for their current health-related quality of life state (often referred to as page 3 of the EQ-5D questionnaire) |
| **EQ VAS score** | Score recorded by an individual for their current health-related quality of life state on the EQ VAS |
| **EQ SDQ** | Standard set of questions concerning socio-demographic variables for use with the EQ-5D valuation questionnaire and a modified version for use with the EQ-5D questionnaire. NB These questions are optional for users. |
| **EQ-5D self-report questionnaire** | Questionnaire, of standard layout, consisting of the EQ-5D descriptive system, the EQ VAS and (if required) the modified version of the EQ SDQ. |
|  |  |

1. Økonomiafsnit som under ref. #1

Glukosamin er et håndkøbspræparat, hvortil der kan ydes et klausuleret tilskud.

Tilskud ydes til pensionister samt til patienter med let til moderat osteoartrose([www.medstat.dk](http://www.medstat.dk/))

Ved at se på statistikken for lægemidler og lægemiddelgrupper, 2005 til 2009 fremgår det ved en

søgning på glukosamin med ATC koden M01AX05 ,at det er primærsektoren der tegner sig for

langt størsteparten af de udskrevne recepter, samt at der lader til at være nogen regional forskel på tendensen til at udskrive glukosamin.

Således er ca. 3 gange så mange borgere i region Hovedstaden i behandling med glukosamin sammenlignet med region Nordjylland.

Nordjylland er den region, der statistisk set ligger lavest af alle regioner når det gælder lægeordineret glukosamin.

I perioden fra 2005 til 2009 ses et dalende forbrug af glukosamin og denne tendens kan genfindes i alle regioner. Forbruget lader til at nå sit minimum i 2007 hvorefter der igen ses en let stigende tendens til lægeordineret glukosamin.

Lægemiddelstyrelsens statistik medtager, når man laver en afgrænsning der hedder:

 ”alle aldre” og ”begge køn” alt salg, herunder også håndkøbssalg.

På lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes en samlet opgørelse for det samlede salg af lægemidler i Danmark.

For håndkøbslægemidler med klausuleret tilskud er der lavet en særlig opgørelse

Eksempel er valgt fra 2009

Omsætningen i 2009 var på 486 mio kr

Regionalt tilskud på 272 mio kr

Kommunalt tilskud på 38 mio kr

Patientbetaling på 176 mio kr

Ved at sammenholde omsætningen for glukosamin i 2009 (landsbasis) ses det at glukosamin udgør

134.971.000kr/486000000kr= 28% af den samlede omsætning for klausuleret tilskudsberettiget

håndkøbsmedicin.

Dog er den opgivne omsætning for glukosamin et overestimat, idet der jvnf søgekriterier medregnes den medicin der er indkøbt i håndkøb - uden recept og følgelig ikke er tilskudsberettiget.

Dette vil betyde at de 28% reelt kan tænkes at være lavere.



1. Præparatformulering.

Glucosamin – formuleringsformer og doser:

Ifølge medicin.dk (Pr. 30/1-2011) sælges glucosamin med klausuleret tilskud fra 9 forskellige firmaer. Der findes 4 forskellige formuleringer på markedet. Sulfat-kaliumchlorid, som sælges som hhv.: ”Copyfarm”, ”Gelenk”, ”Jemo” og ”Pharma Nord”, sulfat-natriumchlorid som hhv.: ”Ferrosan”, ”Ledflex” og ”Dolenio”, hydrochlorid-magnesiumsulfat som ”Perigona”. Et norsk firma - ”Glucomed” - sælger som det eneste glucosamin som en hydrochloridformulering.

Der er således i 8 ud af 9 præparater tale om glucosamin i sulfatformulering, hvilket er den formulering, der trods manglende evidens, har vist mest lovende takter i vores læste materiale.

De 7 af de angivne præparater på medicin.dk, sælges alle i tabletter a 400 mg, med et doserings forslag på 400 mg x 3 dagligt til voksne. De 1200 mg dagligt står i kontrast til det faktum, at stort set alle studier, er lavet på doseringen 1500 mg dagligt – som engangsdosis, eller givet som 500 mg x 3 dagl. Dette skyldes ifølge producenten ”Pharma Nord”, det forhold, at det i DK, kun er lovligt at angive vægten af den formodede virksomme del af stoffet – i det her tilfælde glucosamin delen. (Se produktresumeer for Glucosamin, til Lægemiddelstyrelsen via medicin.dk).

”Dolenio” sælges i tabletter af 1178 mg og ”Glucomed” i tabletter a 625 mg.

For alle 9 præparater, er indikationen ”let til moderat artrose”, og virkningsmæssigt angives det, at ”den analgetiske virkning sædvanligvis ses efter 4 ugers behandling”. Dvs. en virkning, der udelukkende går på den analgetiske virkning, i modsætning til vores materiale, der er heterogent, mht. endemål, som smerte, bevægelighed og ledspalte forsnævring.

1. Søgning på IRF 11.juni 2010

Da vi søgte på ”artrose” på IRF’s hjemmeside 11. juni 2010, kom

1. Vejledningen ”Behandling af artrose”(#4), hvori glukosamin anbefales som 2.valgsbehandling efter paracetamol.
2. Reference-listen, der var tilknyttet vejledningen (#31). I denne var der 3 ud af 15 referencer, der omhandlede glucosamin. De 2 artikler (Reginster 2001(#34) og Pavelka 2002(#35)) har siden vist sig at være omdrejningspunktet for rigtig mange af de ældre artikler, vi siden skulle finde frem til. Den sidste er behandlingsvejledning fra EULAR (#36)
3. Artiklen ”Glucosamin ved mild-moderat artrose” fra Månedsbladet Rationel Farmakoterapi nr.10 oktober 2003, hvor det konkluderes, at ”glucosamin har klinisk symptomatisk virkning ved knæartrose på linje med moderate doser NSAID” (#32)
4. Præparatomtalen ”Glucosamin Pharma Nord tabletter 400 mg”, hvor konklusionen er samme som ovenstående artikel (#33).
5. ”Glukosamin – mindre effekt end antaget (GAIT-studiet)”.(#3) GAIT-studiet viser ingen effekt af GA på smerter, funktion eller patientens globale vurdering sammenlignet med placebo. På trods af dette anbefales GA som 2.valgspræparat efter paracetamol i 3 mdr. og hvis der ikke ses effekt, bør det seponeres.
6. ”M01 og M09: NSAID, glukosamin og hyaluronsyre”.(#5) National rekommandationsliste, hvor GA er på listen over ”ikke-rekommanderede præparater”.
7. Søgning på IRF 16.december 2010

Søges pr. 16.12.2010 på ”artrose” ser resultatet således ud:

1. ”Glukosamin – mindre effekt end antaget” Det negative GAIT-studie
2. ”Glukosamin ved kroniske lændesmerter og artrose” Det negative norske studie(#7)=
3. ”Glukosamin anvendes ved artrose, men effekten af glukosamin er meget tvivlsom”.
4. ”Glukosamin: Forsigtighed ved diabetes” Dementi af de tidligere kontraindikationer mod at anvende GA til type 2- diabetikere.
5. ”M01 og M09: NSAID, glukosamin og hyaluronsyre”(#5). National rekommandationsliste, hvor GA er på listen over ”ikke-rekommanderede præparater”
6. -11. omhandler ikke GA

12. IRF Månedsbladet marts 2004 = ”Behandling af artrose”

13. IRF Månedsbladet oktober 2003 = ”Glukosamin ved mild-moderat artrose”

1. Referenceliste glucosamin. Indscannet fra print, idet den ikke længere er at finde online:

1. Søgestreng PubMed

1. Referencer til ”Behandling af artrose” Indscannet fra en lidt dårlig kopi.

