

Glukosamins virkning ved osteoartrose i knæ

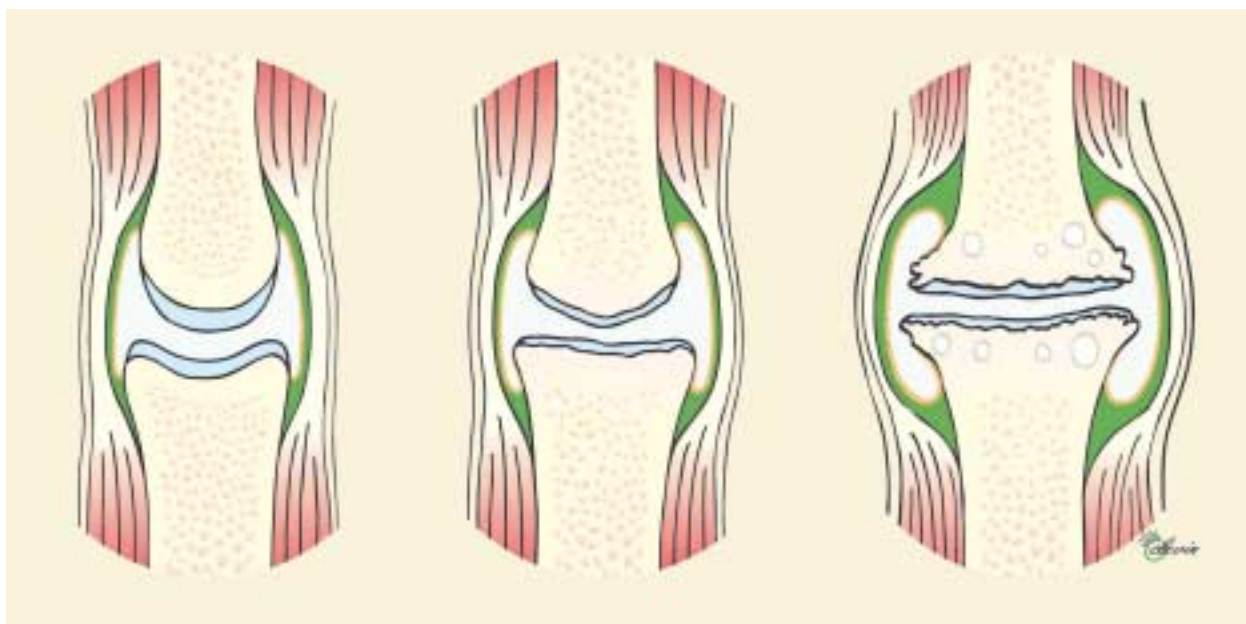
Præsentation af en Cochrane-analyse med perspektivering over GAIT-studiet

Professor Henning Bliddal, cand.scient. Robin D.K. Christensen, stud.techn.al. Pernelle Kruse Kristensen & professor Arne V. Astrup

H:S Frederiksberg Hospital, Parker Institutet, og Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Levnedsmiddelcentret, Institut for Human Ernæring

Osteoartrose (OA) kan ramme alle synovialled i kroppen og kan give smerter og funktionsproblemer i hænder, knæ, hofter og ryg. Et enkelt led kan rammes, men det mest almindelige er dog, at flere led afficeres. Incidensen af OA vil være voksende igennem livet, prævalensen bliver udtalt efter 50-års-alderen, og næsten alle personer over 70 år har radiologisk tegn på verificeret OA. Det er værd at bemærke, at der generelt er dårlig overensstemmelse mellem de radiologiske fund og det klinisk/symptomatiske billede, men ca. hver tiende person over 54 år har symptomgivende OA i et eller begge knæled [1]. OA rammer ældre hårdt, og sygdommen er en stor fysisk, psykisk, social og økonomisk byrde for den enkelte patient og samfundet. Problemet vil vokse i de kommende år, hvor andelen af ældre i befolkningen øges. Det er i dag ikke muligt at helbrede OA, hvorfor de eksisterende behandlinger overvejende er rettet mod symptomlindring.

En stor del af patienterne med reumatologiske lidelser benytter alternativ medicin, bl.a. i form af kosttilskud eller naturlægemidler. Glukosamin er netop et eksempel på, hvorledes et naturprodukt har gennemgået en udvikling fra kosttilskud til egentligt lægemiddel til behandling af OA [2]. I vurderingen af terapeutisk aktive komponenter er det vigtigt, at ethvert agens eller behandlingsforslag bliver underlagt velkontrollerede, randomiserede undersøgelser (RCT) efter de anbefalede retningslinjer. For OA er det ved den såkaldte OMERACT III-konference ved konsensus vedtaget, at smerte, funktionsnedsættelse og patientens overordnede (globale) subjektive indtryk af sygdommen bør være det primære endepunkt i OA-studier varende i op til et år [3, 4]. Disse krav gælder således også for naturprodukter som glukosamin, der igennem flere år har været genstand for stor opmærksomhed i befolkningen. Resultaterne af afprøvninger af glukosamin fremlagt i den videnskabelige litteratur har imidlertid været meget vekslende. Det første systematiske *review* af glukosamins effekt ved OA i knæled beskrev data fra en række studier, der overvejende var positive over for stoffets smertelindrende virkning [5]. Der var dog mistanke om bias i publikationerne, og Cochrane Collaboration har nedsat en gruppe, der kontinuerligt skal opdatere *review* af emnet *glucosamine therapy for treating osteoarthritis*. I den første rapport i 2001 konkluderede man, at yderligere forskning inden for em-



Led med typiske osteoartroseforandringer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Tabel 1. Effekt af glukosamin på primære symptomatiske endepunkter.

Opgørelse	Endepunkt ^a	n	k	SMD	95% KI
Alle analyserede	(a) Smerter	1.481	15	-0,61	-0,95 til -0,28
Alle analyserede	(b) Smerter (WOMAC)	955	7	-0,04	-0,17 til 0,09
Alle analyserede	(c) Stivhed (WOMAC)	538	5	-0,06	-0,23 til 0,11
Alle analyserede	(d) Funktion (WOMAC)	750	6	-0,07	-0,21 til 0,08
Alle analyserede	(e) Total (WOMAC)	672	5	-0,15	-0,30 til 0,00
RottaPharm.	(a) Smerter	730	7	-1,31	-1,99 til -0,64
RottaPharm.	(b) Smerter (WOMAC)	414	2	-0,10	-0,29 til 0,09
RottaPharm.	(c) Stivhed (WOMAC)	202	1	-0,22	-0,50 til 0,06
RottaPharm.	(d) Funktion (WOMAC)	414	2	-0,14	-0,34 til 0,05
RottaPharm.	(e) Total (WOMAC)	414	2	-0,23	-0,42 til -0,03
Ikke-RottaPharm-produkt	(a) Smerter	751	8	-0,15	-0,35 til 0,05
Ikke-RottaPharm-produkt	(b) Smerter (WOMAC)	541	5	0,01	-0,16 til 0,17
Ikke-RottaPharm-produkt	(c) Stivhed (WOMAC)	336	4	0,04	-0,18 til 0,25
Ikke-RottaPharm-produkt	(d) Funktion (WOMAC)	336	4	0,03	-0,18 til 0,25
Ikke-RottaPharm-produkt	(e) Total (WOMAC)	258	3	-0,02	-0,27 til 0,22

n: Antallet af patienter der er indgået i de oprindelige studier (k).

k: Antallet af studier hvori man eksplicit rapporterer om det enkelte endepunkt.

SMD: Den sammenregnede standardiserede gennemsnitlige differens (*standardized mean difference*).

KI: konfidensinterval.

a) Bogstav svarer til det pågældende bogstav i Figur 1.

net var påkrævet, for at man kunne bekræfte en evt. langtidseffekt (eller toksicitet) af glukosamin til behandling af OA.

For at afklare glukosamins virkning yderligere er der med støtte fra National Institutes of Health (NIH) i USA gennemført et randomiseret, kontrolleret forsøg (RCT), GAIT-studiet [6]. Dette studie er publiceret efter Cochrane-analysen, men indtager en særstilling, dels ved at være uafhængigt, dels ved at være langt det største studie med 1.583 personer, hvilket svarer til 60% af alle tidligere publicerede RCT.

Formål

Formålet er at præsentere de senest opdaterede resultater fra Cochrane-oversigten: Glukosamin therapy for treating osteo-

arthritis [7] og efterfølgende inddrage det senest publicerede GAIT-studie [6] i diskussionen.

Præsentation af Cochrane-analysen for glukosamin

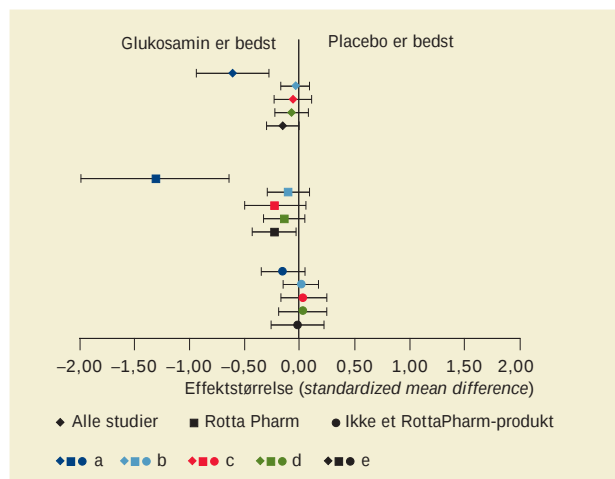
Litteraturen

Cochrane-analysen tog udgangspunkt i litteratursøgning om glukosamin til behandling af OA i sin bredeste form. Man medtog alle RCT, hvori man har evalueret effekt og toksicitet af glukosamin i OA. Det drejede sig om placebobaserede og/eller komparative studier med enkelt- og dobbeltblinding, såfremt der i studierne præsenteredes egnede kvantitative data. Alle applikationsformer af glukosamin blev accepteret. Man udelukkede studier om temporomandibulære ledforstyrrelser og om kombinationsprodukter, der indeholdt glukosamin sammen med andre aktive komponenter (f.eks. kondroitin).

De benyttede (foretrukne) endepunkter var de såkaldte OMERACT III-*outcomes* [3], der bør være kontinuerte data: smerte (uanset målemetode), funktionsevne vurderet med valideret metode, f.eks. det såkaldte WOMAC-indeks, og patientens selvrapporterede tilstand, kaldet *patient global* [3].

Studier medtaget i Cochrane-analysen

På baggrund af ovenstående kriterier blev der fundet 833 citationer. Af disse var 20 studier (19 publicerede og et ikke-publiceret) RCT, hvoraf man i 17 sammenlignede glukosamin med placebo, i de øvrige sammenlignede man glukosamin med smertelindrende medikamina. Cochrane-analysen omfatter i alt 2.570 voksne patienter med en gennemsnitsalder på 61,1 år (67% var kvinder). Generelt gennemførte 86% af patienterne de respektive studiers varighed. Den gennemsnitlige varighed af studierne var 23,7 uger, dog ville den gennemsnitlige varighed af studierne kun være ni uger, hvis to treårige



Figur 1. Effekttørrelse i Cochrane-review'et, fordelt på type. (a) Smerter, (b) Smerter (WOMAC), (c) Stivhed (WOMAC), (d) Funktion (WOMAC), (e) Total (WOMAC).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

studier blev ekskluderet. For hvert klinisk forsøg med kontinuerte effektmål blev den standardiserede gennemsnitlige differens (*standardized mean difference* (SMD)) beregnet og præsenteret som udtryk for effektstørrelse suppleret med 95% konfidensinterval (KI).

Resultater af Cochrane-analysen

Antallet af studier og patienter, der indgik i metaanalysen, er i **Tabel 1** præsenteret med effektestimater for de primære endepunkter (OMERACT III); det samme effektmønster er vist i **Figur 1**.

Tilsammen viste de nævnte RCT en overordnet gunstig effekt af glukosamin i forhold til placebo med 28% (ændring fra startniveau) i forbedring af smerte (SMD: -0,61; 95% KI: fra -0,95 til -0,28), og en forbedring i funktionsniveau på 21% ved brug af Lequesne index (SMD: -0,51; 95% KI: fra -0,96 til -0,05; data ikke præsenteret). Effekten af glukosamin vurderet ved WOMAC viste derimod ingen signifikant forskel (Tabel 1 og Figur 1). I alle ti studier, hvori man sammenlignede et præparat fra et bestemt firma med placebo, fandt man glukosamin klart overlegen som behandlingsmetode i forhold til placebo. I fire af de ti studier var virkningen af dette præparat bedre end eller ækvivalent med nonsteroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID), og i to andre studier fandt man, at det kunne forsinke radiologisk progression af OA i knæ over en treårig periode (SMD: 0,24; 95% KI: fra 0,04 til 0,43). Ved brug af præparatet fandtes en forbedring i smerte (SMD: -1,31; 95% KI: fra -1,99 til -0,64) og funktion (SMD: -0,51; 95% KI: fra -0,96 til -0,05), mens de tilsvarende samlede resultater ved brug af andre glukosaminpræparater var ikkesignifikante og klinisk irrelevante (f.eks. smerte: SMD: -0,15; 95% KI: fra -0,35 til 0,05). Det samme mønster var gældende for patienternes funktionsnedsættelse, ifølge WOMAC-indekset (SMD: 0,03; 95% KI: fra -0,18 til 0,25). Med hensyn til bivirkninger fandt man i Cochrane-analysen, at glukosamin var lige så sikker at anvende som placebo, med en relativ risiko (RR) for bivirkninger på 0,97 (95% KI: fra 0,88 til 1,08).

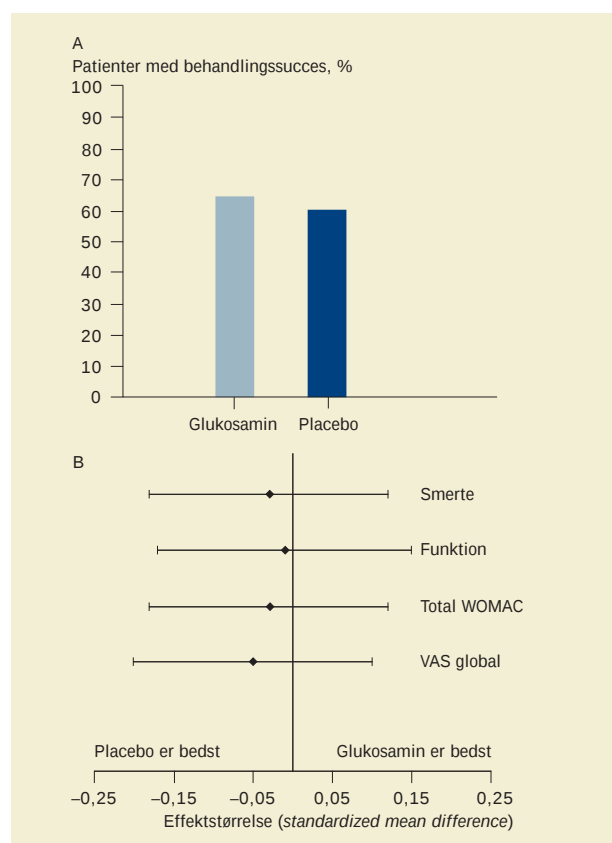
Præsentation af GAIT-studiet

GAIT-studiet var et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og celecoxibkontrolleret multicenterstudie sponsoreret af National Institutes of Health, USA, hvori man afprøvede glukosamin (1.500 mg pr. dag), kondroitinsulfat (1.200 mg pr. dag) og de to i kombination til behandling af smerte hos patienter med radiologisk verificeret knæ-OA [6]. De inkluderede patienter havde klinisk og radiologisk verificeret OA i knæ, funktionsklasse 1-3 og en WOMAC-smerte på 125-400 mm (middelsvære smerter) af i alt 500 mulige. Alle patienterne havde mulighed for dagligt at spise op til 4 g paracetamol ved behov. Patienterne blev randomiseret, stratificeret efter niveau af smerte

(mild: 125-300 mm, n=1.229; moderat til svær: 301-400 mm, n=354). Det primære effektmål var en reduktion på mere end 20% smerte efter 24 uger. Sekundære endepunkter var de af OMERACT III foreslåede kontinuerte endepunkter: smerte, ledstivhed, funktionsnedsættelse og patientens overordnede oplevelse af sygdommen. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 59 år, og 64% var kvinder. Studiet var overordnet af meget høj kvalitet [8] og redegjorde således fuldt for blinding, randomiseringsprocedurer og patientfracfald, som var ligeligt fordelt over de fem behandlingsgrupper (20,5%). Studiet fandt ingen forskel på effekten af behandling med glukosamin og placebo, ligesom kondroitinsulfat var uden virkning. I **Figur 2** er de væsentligste sekundære endepunkter præsenteret som SMD.

Diskussion af effektiviteten af glukosamin

Allerede efter det første systematiske review af glukosamins effekt ved OA [5] blev det fremført i en leder til det pågældende nummer af JAMA, at dette review ganske vist var veludført efter gældende regler, men havde basale problemer med de studier, der var publiceret på området. Der var dels tegn på publikationsbias, dvs. en formodning om, at mindre



Figur 2. A. Behandlingssucces i GAIT-studiet. Smerte vurderet på en visuel analog skala (VAS) var det primære effektmål, og en succes blev defineret som over 20% reduktion af smerte. B. Effektstørrelse udregnet for WOMAC opdelt på smerte og funktion og total samt VAS for smerte.

Abstract

Glucosamine therapy for treating osteoarthritis

Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G

This review should be cited as: Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.

A substantive amendment to this systematic review was last made on 23 February 2005. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.

Background

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis, and it is often associated with significant disability and an impaired quality of life.

Objectives

To review all randomized controlled trials (RCTs) evaluating the effectiveness and toxicity of glucosamine in OA.

Search strategy

We searched MEDLINE, PREMEDLINE, EMBASE, AMED, ACP Journal Club, DARE, CDSR, and the CCTR. We also wrote letters to content experts, and hand searched reference lists of identified RCTs and pertinent review articles. All searches were updated in January 2005.

Selection criteria

Relevant studies met the following criteria: 1) RCTs evaluating the effectiveness and safety of glucosamine in OA, 2) both placebo controlled and comparative studies were eligible, 3) both single blinded and double blinded studies were eligible.

Data collection and analysis

Data abstraction was performed independently by two investigators and the results were compared for degree of agreement. Gotzsche's method and a validated tool (Jadad 1996) were used to score the quality of the RCTs. Continuous outcome measures were pooled using standardized mean dif-

ferences (SMD) as the measure of effect size. Dichotomous outcome measures were pooled using relative risk ratios (RR).

Main results

Analysis restricted to eight studies with adequate allocation concealment failed to show benefit of glucosamine for pain and WOMAC function. Collectively, the 20 analyzed RCTs found glucosamine favoured placebo with a 28% (change from baseline) improvement in pain (SMD -0.61, 95% CI -0.95, -0.28) and a 21% (change from baseline) improvement in function using the Lequesne index (SMD -0.51 95% CI -0.96, -0.05). However, the results are not uniformly positive, and the reasons for this remain unexplained. WOMAC pain, function and stiffness outcomes did not reach statistical significance.

In the 10 RCTs in which the Rotta preparation of glucosamine was compared to placebo, glucosamine was found to be superior for pain (SMD -1.31, 95% CI -1.99, -0.64) and function using the Lequesne index (SMD -0.51, 95% CI -0.96, -0.05). Pooled results for pain (SMD -0.15, 95% CI -0.35, 0.05) and function using the WOMAC index (SMD 0.03, 95% CI -0.18, 0.25) in those RCTs in which a non-Rotta preparation of glucosamine was compared to placebo did not reach statistical significance. In the four RCTs in which the Rotta preparation of glucosamine was compared to an NSAID, glucosamine was superior in two, and equivalent in two. Two RCTs using the Rotta preparation showed that glucosamine was able to slow radiological progression of OA of the knee over a three year period (SMD 0.24, 95% CI 0.04, 0.43).

Glucosamine was as safe as placebo in terms of the number of subjects reporting adverse reactions (RR=0.97, 95% CI, 0.88, 1.08).

Authors' conclusions

This update includes 20 studies with 2570 patients. Pooled results from studies using a non-Rotta preparation or adequate allocation concealment failed to show benefit in pain and WOMAC function while those studies evaluating the Rotta preparation show that glucosamine was superior to placebo in the treatment of pain and functional impairment resulting from symptomatic OA. WOMAC outcomes of pain, stiffness and function did not show a superiority of glucosamine over placebo for both Rotta and non-Rotta preparations of glucosamine. Glucosamine was as safe as placebo.

studier i tilfælde af negativt resultat aldrig var blevet publiceret; dels kunne kun en af de 15 randomiserede undersøgelser med sikkerhed adskilles fra producentunderstøttede projekter. Det blev anført, at studier direkte understøttet af medicinalindustrien generelt giver en øget risiko for publika-

tionsbias, som det er fundet at være tilfældet med hensyn til afprøvning af NSAID-behandling af reumatiske lidelser, hvor studier økonomisk støttet af producenten af det undersøgte agens viser en overvægt af positive resultater [9]. Denne skævhed er yderligere understreget i den seneste Cochrane-ana-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | UDDANNELSESARTIKEL

lyse, som fastslår, at kun studier af et enkelt produkt har vist positiv effekt [7]. Cochrane-analysen fandt, at flere af de pågældende studier var af lav kvalitet, en velkendt fejlkilde til overestimering af kliniske effekter. I disse studier er der generelt anvendt ikkevaliderede effektmål, mens der ikke overbevisende kan påvises tilsvarende effekt mht. det validerede scoresystem WOMAC. En anden indgang til fortolkningen har været, at dette produkt indeholder en sulfatkomponent, mens de fleste øvrige i stedet indeholder klorid. En hypotese om, at sulfat i sig selv kunne have gunstig effekt på brusk, har været fremlagt, men den savner yderligere bekræftelse. Der er ikke i Cochrane-analysen taget udgangspunkt i den kemiske sammensætning, hvor glukosamin forekommer enten som sulfat eller klorid. Om sulfatformen har studier fra et firma typisk vist positive resultater. Der foreligger imidlertid fra anden side tre studier med sulfatformen af glukosamin, og de var alle negative. Alle studier med klorid har tilsvarende været uden sporlig effekt. Det skal bemærkes, at man i et kinesisk studie – ikke medtaget i Cochrane-analysen – har sammenlignet glukosaminsulfat med glukosaminklorid uden at finde forskelle i virkning [10].

Konklusion af Cochrane-analysen suppleret med GAIT-studiet

Cochrane-analysen konkluderede ud fra 20 randomiserede undersøgelser, der omfattede 2.570 patienter, at glukosamin manglede klinisk relevant betydning for OA i knæled, såfremt studierne omfattede andre præparater end et bestemt produkt, som viste effekt i forhold til placebo i studier af meget vekslende kvalitet. Glukosamin var lige så sikker at anvende som de undersøgte placebobehandlinger. Sammenholdt med

resultaterne af GAIT-studiets resultater må det konkluderes, at glukosaminklorid er helt uden effekt på de standardiserede mål for OA, mens en mulig effekt af glukosaminsulfat hviler på et usikkert grundlag. Uanset glukosaminprodukt er der ikke beskrevet betydende bivirkninger.

Korrespondance: *Henning Bliddal*, Parker Institutet, H:S Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: henning.bliddal@fh.hosp.dk

Antaget: 22. maj 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Dette arbejde blev støttet af The Oak Foundation.

Litteratur

1. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care *Ann Rheum Dis* 2001;60:91-7.
2. Angermann P. Glukosamin og kondroitinsulfat ved behandling af slidgigt. *Ugeskr Læger* 2003;165:451-4.
3. Bellamy N, Kirwan J, Boers M et al. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol* 1997; 24:799-802.
4. Dougados M. Monitoring osteoarthritis progression and therapy. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(suppl A):S55-S60.
5. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000;283:1469-75.
6. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354:795-808.
7. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD002946.
8. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998;316:1232-5.
9. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994;154:157-63.
10. Qiu GX, Weng XS, Zhang K et al. [A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005;85:3067-70.

Fokuserede ophold som læringsmetode i speciallægeuddannelsen

Specialkonsulent Anne Mette Weng Ellyton & centerleder Charlotte V. Ringsted

H:S Rigshospitalet, Personaleafdelingen

Fokuserede ophold er et nyt begreb i speciallægeuddannelsen. I Speciallægekommissionens betænkning nr. 1384 »Fremtidens speciallæge« nævnes fokuserede studiebesøg som en af 16 læringsmetoder, der kan føre til erhvervelse af ønskede kompetencer inden for rollerne som medicinsk ekspert, samarbejder, leder/administrator og professionel. Formål, form og varighed for fokuserede studiebesøg/studieophold

er imidlertid ikke konkretiseret yderligere i betænkningen. I specialernes målbeskrivelser defineres fokuserede ophold som korterevarende ophold på en anden afdeling. Opholdet skal være tilrettelagt specifikt med henblik på at opnå de konkrete mål, som kan være både teoretiske, praktiske og kliniske.

På trods af at fokuserede ophold er relativt beskeden beskrevet i speciallægekommissionens betænkning har de fokuserede ophold tilsyneladende fået en udpræget rolle som læringsmetode i specialernes målbeskrivelser. Planlægning og implementering af fokuserede ophold kan blive en stor udfordring for både de afdelinger, som skal have uddannelses-