

S. Reiter

Evidenzbasierte Bewertung der symptomatischen Therapie von Glucosamin

Evidence-based evaluation of study results of symptomatic glucosamine therapy

■ **Zusammenfassung** Meta-Analysen können einen Beitrag zur Evidenz-basierten Medizin liefern. In den zu Glucosamin publizierten systematischen Übersichtsarbeiten

Eingegangen: 10. Juni 2005
Akzeptiert: 18. Juli 2005

Diese Arbeit repräsentiert nicht notwendigerweise die offizielle Position des BfArM

MD Susanne Reiter (✉)
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn, Germany

wurde die symptomatische Wirksamkeit in der Vergangenheit überwiegend als moderat bis groß beschrieben. Die Ergebnisse der einzelnen klinischen Studien stützten diese Bewertung nicht einheitlich. In den letzten Jahren wurden nun einige neue Studien mit hoher Qualität publiziert. Die aktuelle Studienlage zur symptomatischen Therapie mit Glucosamin bei Patienten mit Gonarthrose wird vorgestellt, gewertet und mit den Ergebnissen der aktuellen Meta-Analysen verglichen.

■ **Summary** Meta-analyses can contribute to the field of evidence-based medicine. In the systematic analyses so far published, the symptomatic efficacy of glucosamine was described to be moderate to large. The results of the in-

dividual clinical studies however do not support these findings unanimously. In the past couple of years, some new studies of high quality standard were published. This publication gives an overview and an evaluation of the current available studies for the symptomatic treatment of patients with gonarthrosis with glucosamine. It also compares the results of the individual studies with those of recent meta-analyses.

■ **Schlüsselwörter** Glucosamin – Kniegelenksarthrose – Symptomatische Therapie – Meta-Analyse – Klinische Studien

■ **Key words** Glucosamine – knee osteoarthritis – symptomatic therapy – meta-analysis – clinical studies

Einleitung

Der Evidenzgrad klinischer Studien bestimmt die Zuverlässigkeit, mit der ein Studienergebnis gewertet werden kann. Systematische Analysen bieten dazu ein zusammenfassendes Gesamturteil. Zur therapeutischen Anwendung von Glucosamin bei Gonarthrose wurden auf dieser Grundlage Empfehlungen erarbeitet (z. B. Cochrane Library, EULAR Recommendation 2003), die für die symptomatische Kurzzeitanwendung in der Vergangenheit überwiegend zu ei-

ner positiven Einschätzung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit kommen. Die Aussage der Meta-Analysen muss sich jedoch an den Ergebnissen der einzelnen Studien messen lassen. Zwar weisen einige der zu Glucosamin publizierten klinischen Untersuchungen deutliche Mängel in der Methodik und Dokumentation auf, es gibt aber publizierte Placebo-kontrollierte, randomisierte klinische Studien (randomised controlled trials (RCTs)), die einen hohen Evidenzgrad besitzen und eine hinreichend sichere Auswertung erlauben.

Zusammenfassende Bewertungen durch Kommissionen

Glucosamin ist Bestandteil des menschlichen Knorpelgewebes und wurde unter der Vorstellung einer antiarthrotischen („chondroprotektiven“) Wirkung in der Arthrotherapie angewendet. Im Rahmen der Überprüfung des Altarzneimittelmarktes (Aufbereitung und Nachzulassung) in Deutschland durch das damalige BGA (Bundesgesundheitsamt) wurden zusammenfassende Bewertungen erstellt. Diese arzneistoffbezogenen Analysen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezogen die bis dahin publizierten Studien mit ein, sowie weitere wissenschaftliche Daten, die der Zulassungsbehörde zur Verfügung standen. Die abgestimmte Bewertung erfolgte durch ein Expertengremium (Aufbereitungskommission B2). Für Glucosaminsulfat (GS) führte dieses Verfahren Ende der 80er Jahre zu einer Negativ-Monographie [1] aufgrund der unzureichenden Datenlage.

Die aus den ersten Jahrzehnten der therapeutischen Anwendung stammenden klinischen Studien und therapeutischen Erfahrungen waren hinsichtlich der symptomatisch-positiven Ergebnisse nur von exploratorischem Charakter. Die wesentlichen Kritikpunkte an diesen Untersuchungen betrafen die fehlende Placebo-Kontrolle, so dass der Einfluss des spontanen Heilungsverlaufes nicht abzuschätzen war. Grundlegend jedoch entsprachen die meisten bis zu dieser Zeit publizierten Studien in Design, Durchführung und Dokumentation nur eingeschränkt methodischen Anforderungen und waren schon deshalb nicht hinreichend auswertbar.

Daraufhin wurden zu GS Placebo-kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Gonarthrose nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen durchgeführt. Deren Ergebnisse führten zur Ablehnung der intramuskulären Darreichungsform aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles sowie 1992 zur Aktualisierung der Monographie [2] mit einer positiven Bewertung der symptomatischen Therapie für die orale Anwendung. Die Entscheidung basierte auf statistisch signifikanten Unterschieden, die für die Parameter Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung im Vergleich zur Placebo-Gruppe gefunden wurden.

In der Zwischenzeit sind aktuelle Anforderungen für Arthrotherapie-Studien festgelegt [6, 21]. Der wissenschaftliche Erkenntnisstand hat sich weiterentwickelt, so dass nunmehr, eine gute methodische Qualität vorausgesetzt, die klinische Relevanz von statistisch abgesicherten Ergebnissen für eine Beurteilung herangezogen wird. Dies macht eine Überprüfung und Neubewertung der bisherigen Studienergebnisse erforderlich.

Aspekte zur Bewertung publizierter Studien

Die Zuordnung der methodischen Qualität der hier bewerteten Studien nach Verblindung, Randomisierung und Drop Outs erfolgte durch zwei unabhängige Bewerter durch den Qualitätsscore nach Jadad [12]. Zusätzlich werden im Folgenden Aspekte dargestellt, die einen maßgeblichen Einfluss auf das Ergebnis einer Studie haben können und daher auch bei der Bewertung berücksichtigt wurden.

Für symptom-modifizierende Arzneimittel wird zum Wirksamkeitsnachweis für die Indikation Arthrose der Zielparamester Schmerzen im betroffenen Gelenk als Hauptzielgröße gefordert. Heterogenität der untersuchten Gelenke erlaubt keine zuverlässige Zuordnung des Ergebnisses. Funktionelle Bewegungseinschränkungen können als zusätzliche Zielgrößen eingesetzt werden. Validierte Fragenkataloge (z.B. Western Ontario MacMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) [3], Lequèsne-Index [14]) oder bestimmte Skalenelemente (z.B. WOMAC-Schmerzskala) bieten vergleichbare Ergebnisse. Instrumente mit einer nicht zu groben Skaleneinteilung, vom Patienten gemessen, erlauben eine hinreichend sichere Aussage. Der Gesamtskalenumfang der verwendeten Skalen und Indexe muss angegeben sein.

Die Symptome zu Beginn der Untersuchung sollten so ausgeprägt (>40 mm visuelle Analogskala (VAS)) sein, dass im Verlauf der Behandlung die Veränderung von Symptomen als relevanter Unterschied wahrgenommen und dargestellt werden kann.

Die gewählte Fallzahl sollte eine Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse zulassen.

Das Gesamt-Ergebnis sollte ausgewogene und vergleichbare Resultate der einzelnen Zentren aufweisen, darauf sollte in einer Publikation von multizentrischen Studien eingegangen werden. Die Rescue-Medikation (z.B. Paracetamol) kann das Ergebnis verfälschen, daher ist eine differenzierte Angabe hierzu erforderlich. Ein fehlender statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen kann einen maßgeblichen Einfluss auf das Ergebnis nicht ausschließen.

Unterschiedliche Darreichungsformen (oral, intramuskulär, intraartikulär) weisen verschiedene Eigenschaften bezüglich der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik auf und sind auch bezüglich der Dosierung nicht vergleichbar. Ergebnisse sind untereinander deshalb nicht extrapolierbar.

Studien durchlaufen bei der Publikation eine Überprüfung im Review-Verfahren, außerdem ist der Informationsgehalt durch eine Veröffentlichung festgeschrieben. Damit wird ein bestimmter Qualitätsstandard erreicht und einheitliches Datenmaterial sichergestellt. Nicht publizierte Manuskripte werden daher hier nicht herangezogen.

Auf der Grundlage der dargestellten Aspekte wurden daher ausschließlich publizierte randomisierte doppel-blinde Placebo-kontrollierte Studien mit der oralen Darreichungsform zur Beurteilung herangezogen. Studien, die verschiedene arthrotische Gelenke außer dem Kniegelenk untersuchten, wurden nicht einbezogen.

■ Klinische Relevanz

Die klinische Relevanz von Studienergebnissen zur symptomatischen Besserung wurde untersucht, indem der gerade eben merkbare Unterschied in der Schmerzreduktion (MPCI, minimal perceptible clinical improvement) bei OA-Patienten ermittelt (global assessment) und auf einer gleichzeitig abgefragten visuellen Analogskala festgelegt wurde („anchoring“ Methode) [8]. Die minimal klinisch merkbare Besserung in der Patientenbewertung betrug dabei im Mittel 9,7 mm für die Schmerzreduktion auf der 100 mm VAS (WOMAC pain) und 11,1 mm (WOMAC walking on a flat surface). Um den therapeutischen Nutzen für den Patienten zu begründen, sollte eine Placebo-korrigierte Schmerzreduktion von nicht weniger als im Mittel 9,7–11,1 mm nachgewiesen sein.

Andere Studien wurden zum geringsten klinisch relevanten Unterschied (MCID, minimal clinically important difference) durchgeführt. Für die Schmerzreduktion wurden Werte von 16 bis 20 mm (Bewertung von verschiedenen Schmerz-Szenarien durch Ärzte) auf der 100 mm VAS bestimmt [26]. Die geringste klinisch bedeutsame Besserung (MCII, minimal clinically important improvement) wurde für Patienten mit Schmerzen bei Kniegelenkarthrose untersucht. Im Mittel betrug der MCII 19,9 mm, wobei das Ausmaß der Schmerzbesserung von der Höhe der Schmerzintensität zu Beginn der Untersuchung beeinflusst wurde [29]. Daraus kann gefolgert werden, dass eine therapeutisch relevante Schmerzbesserung im Vergleich zum Ausgangswert in einer Interventionsstudie, bei der das Einschlusskriterium für die Schmerzintensität mit ≥ 40 mm festgelegt ist, bei ≥ 20 mm eingestuft werden kann.

Grundsätzlich stehen damit geeignete Instrumente zur Verfügung um die klinische Relevanz von Ergebnissen der Schmerzmessung zu begründen.

Wirksamkeitsnachweis

Zur Bewertung der oralen symptomatischen Therapie von Patienten mit Kniegelenkarthrose wurden insgesamt 14 publizierte Studien mit Glucosamin entsprechend den oben beschriebenen Kriterien

identifiziert, die in fünf aktuellen Meta-Analysen eingeschlossen sind. Zwei dieser Studien wurde mit Glucosaminhydrochlorid (GH), alle anderen mit Glucosaminsulfat (GS) durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden mit einer Dosierung von 1500 mg Glucosamin pro Tag durchgeführt.

Zusammengefasste Studiendaten (Patientenzahl, Studiendauer, QS, Ergebnis) der einzelnen Untersuchungen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Ergänzend hierzu werden im Folgenden nur die Besonderheiten der Studien beschrieben. Die Untersuchungen sind dabei chronologisch aufgeführt.

Im Anschluss werden die Ergebnisse der Meta-Analysen (Tab. 2) dargestellt und mit den Ergebnissen der einzelnen Untersuchungen verglichen.

Klinische Studien im Einzelnen

■ **Drovanti (1980)** [7]. Diese Untersuchung wurde mit insgesamt 80 Patienten mit Arthrose unterschiedlicher Verteilung („HWS, LWS, generalisiert und andere“) durchgeführt. Durch die Heterogenität der untersuchten Gelenke sind die von den Autoren beschriebenen guten Ergebnisse von GS gegenüber Placebo nicht mit hinreichender Sicherheit einer bestimmten Erkrankung zuzuordnen. Die verwendete Schmerzskala (0–4) bietet darüber hinaus mit ihrer groben Einteilung nur eine begrenzte Möglichkeit Unterschiede darzustellen.

■ **Pujalte (1980)** [20]. Diese Placebo-kontrollierte Untersuchung wurde mit insgesamt nur 20 Patienten durchgeführt. Es erfolgte eine semiquantitative Auswertung mit einem Score von 1–4. Die Schmerzreduktion wurde von den Autoren als statistisch signifikant beschrieben, die Verbesserung der Funktion erreichte nicht statistische Signifikanz. Die Bewertung der Parameter wurde gemeinsam von den Patienten und dem Arzt vorgenommen.

■ **Noack (1994)** [17]. Das primäre Zielkriterium dieser Studie umfasste für die Responderdefinition zwei Komponenten, die abschließende, globale (positive) Beurteilung des behandelnden Arztes in Kombination mit einer Abnahme des Lequèsne-Index [14] um mindestens 3 Punkte. Die Differenz des kombinierten Endpunktes zwischen der GS- und der Placebo-Gruppe erreichte in der intention-to-treat-Analyse 15% Unterschied in den Responderaten und damit nicht den geschätzten Anwendungserfolg (mindestens Verum 60% – Placebo 40 = 20%). Allerdings weist die Differenz dieses Zielkriteriums statistische Signifikanz ($p < 0,016$) auf.

Tab. 1 Details der publizierten randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppel-blinden Studien zur Therapie mit oralem Glucosamin bei Patienten mit Kniegelenksarthrose – Ergebnisse der symptomatischen Besserung unter der Behandlung mit GS und GH

	Patientenanzahl N	Studiendauer	Qualitätsscore QS ^a	Symptombesserung, Placebokorrigiert/Gesamtskala	Symptombesserung Placebo-korrigiert standardisiert auf VAS 100 mm
Drovanti (1980) (OA)	80	4 Wochen	3/QS 60	0,8/0–4 (p < 0,001)	20,3 (Schmerz)
Pujalte (1980)	20	6–8 Wochen	4/QS 80	0,81/1–4 (p < 0,01) Schmerzindex	27,0 (Schmerz)
Noack (1994)	252	4 Wochen	5/QS 100	15% (p < 0,016) Responderrate 1/26 (p = 0,10) ^b Lequèsne	3,8
Rovati (1997) (Abstract)	329	12 Wochen (+8 follow up)	2/QS 40	3,6/24 (p < 0,05) Lequèsne	15,0
Haupt (1998) (Abstract)	110	8 Wochen	2/QS 40	Werte nicht dokumentiert ^b WOMAC	(Schmerz)
Haupt (1999)	118	8 Wochen (+8 follow up)	5/QS 100	0,9/20 WOMAC (p = 0,23) ^b	4,5 (Schmerz)
Rindone (2000)	98	8 Wochen	4/QS 80	0,14/10 (p = 0,81) ^b VAS –0,1/10 (p = 0,77) ^b VAS	1,4 (Ruheschmerz) –1,0 (Bewegungsschmerz)
Reginster (2001)	212	3 Jahre	4/QS 80	30/500 (p = 0,047) WOMAC 100/1700 (p = 0,02) WOMAC	6,0 (Schmerz) 5,9 (Funktion)
Pavelka (2002)	202	3 Jahre	5/QS 100	0,7/25 (p = 0,029) WOMAC 0,91/24 (p = 0,02) Lequèsne 2,1/85 (p = 0,024) WOMAC	2,8 (Schmerz) 3,8 (Funktion) 2,5 (Funktion)
Hughes (2002)	80	24 Wochen	5/QS 100	0,15 mm AUC ^c (p = 0,88) ^b –1% Responder ^d	(Schmerz)
Zenk (2002)	42	6 Wochen	4/QS 80	WOMAC keine Auswertung	
Gibere (2004)	137	24 Wochen	5/QS 100	–3% (p = 0,76) ^b –3/500 (p = 0,88) ^b WOMAC –5/1700 (p = 0,92) ^b WOMAC	(Exazerbation) –0,6 (Schmerz) –0,3 (Funktion)
McAlindon (2004)	205	12 Wochen	4/QS 80	–0,5/20 (p = 0,41) ^b WOMAC 0,6/96 (p = 0,81) ^b WOMAC total	–2,5 (Schmerz) 0,6
Usha (2004)	118	12 Wochen	4/QS 80	0,68/0–3 (p < 0,001) Schmerzindex	22,7 (Schmerz)

^a Qualitätsscore nach Jadad [12]. Beurteilt wurden Randomisierung, Verblindung und die Dokumentation der Drop Outs von zwei unabhängigen Bewertern. Maximale Qualität entspricht 5 Punkten. QS = prozentuale Umrechnung; ^b n. s. = nicht signifikant; ^c AUC = Area under the curve; ^d OARSI-Responderkriterien

Sekundäres Zielkriterium war der Lequèsne-Index allein. Der Lequèsne-Index verbesserte sich in der Glucosamin-Gruppe um 3,2 Punkte und in der Placebo-Gruppe um 2,2 Punkte. Die Differenz von 1 Punkt zugunsten der GS-Gruppe auf dem insgesamt 26 Punkte umfassenden Lequèsne-Index und zeigte sich nach 4 Wochen Behandlung. Testet man diese Differenz, so ist sie nicht statistisch signifikant (p = 0,10).

■ **Rovati (Abstract) (1997)** [25]. Die Studie wurde 4-armig durchgeführt. Die Patienten erhielten entweder 1500 mg GS, 20 mg Piroxicam, 1500 mg GS plus

20 mg Piroxicam oder Placebo. Die Werte des primären Zielkriteriums (Lequèsne-Index) sind nicht angegeben, das hier in der Tabelle aufgelistete Ergebnis wurde abgeschätzt aus der graphischen Darstellung des Abstracts. Der Gesamtumfang des verwendeten Lequèsne-Index ist nicht beschrieben. GS zeigte eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Placebo-Gruppe nach 3 Monaten und wies auch eine deutlichere symptomatische Besserung als Piroxicam auf.

■ **Haupt (Abstract) (1998)** [9]. Die Studie wurde mit Glucosaminhydrochlorid (GH) durchgeführt. In der Studie wurden 110 Patienten mit Gonarthrose über

Tab. 2 Auflistung der in den Meta-Analysen eingeschlossenen publizierten randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppel-blinden Studien zur oralem Therapie mit Glucosamin bei Patienten mit Kniegelenksarthrose sowie Ergebnisdarstellung der symptomatischen Besserung unter der Behandlung mit GS und GH als Effekt Size (ES)

	McAlindon (2000)	EULAR Recommendations (2003)	Richy (2003)	Towheed (Cochrane Review 2004)	Towheed (Cochrane Review 2005)
Drovanti (1980)				×	×
Pujalte (1980)	×	×	×	×	×
Noack (1994)	×	×	×	×	×
Rovati (1997) (Abstract)	×	×	×		×
Haupt (1998) (Abstract)	×	×			
Haupt (1999)				×	×
Rindone (2000)		×	×		×
Reginster (2001)		×	×		×
Pavelka (2002)			×		×
Hughes (2002)			×		×
Zenk (2002)					×
Cibere (2004)					×
McAlindon (2004)					×
Usha (2004)					×
ES ^a = Effect Size	0,23–1,28	0,43–1,02	0,03–1,23	0,17–1,10	0,61 (Schmerz)/ 0,51 (Funktion) gepoolt

^a Effect size (ES) = standardisierter Mittelwert des Unterschiedes zwischen Verum und Placebo-Gruppe (ein ES von 0,2, 0,5 und 0,8 wird entsprechend als geringer, moderater und großer Effekt eingestuft) [5]

einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht. Der primäre Endpunkt war die Besserung des Schmerzes im Vergleich zu gestern und im Vergleich zum Schmerz zu Beginn der Untersuchung. Nach Adjustieren der Ergebnisse für multiples Testen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Werte der Ergebnisse sind nicht angegeben.

■ **Haupt (1999)** [10]. Dies ist die zweite Studie, die GH untersucht. In der Studie wurden 118 Patienten mit Gonarthrose über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht gefolgt von einem Follow up über weitere 8 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Besserung des Schmerzes gemessen mit dem WOMAC (4-Punkte-Likert-Skala). Im Ergebnis zeigte sich die GH-Gruppe statistisch nicht signifikant unterschiedlich zur Placebo-Gruppe. Eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit von verschiedenen Zubereitungen kann nicht ausgeschlossen werden.

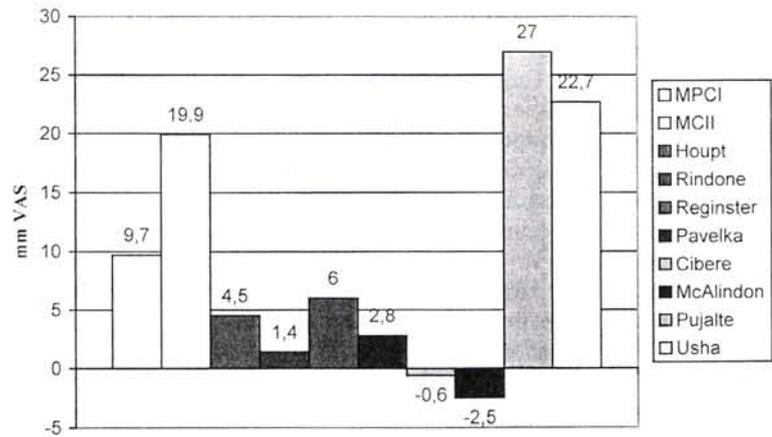
■ **Rindone (2000)** [24]. In der Studie wurden 98 Patienten mit Gonarthrose über einen Zeitraum von insgesamt 8 Wochen untersucht. Der primäre Endpunkt war die Besserung des Ruhe- und Bewegungsschmerzes gemessen mit der VAS nach 30 und 60 Tagen. Eine bestehende Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika konnte während der Studie beibehalten werden.

■ **Reginster (2001)** [22]. Diese Studie ist eine der beiden Langzeituntersuchungen über drei Jahre. Die Fallzahl wurde für das primäre Zielkriterium (Gelenkspaltverschmälerung) errechnet. Daher sind auch kleine Unterschiede in dieser Untersuchung statistisch signifikant. Die Unterschiede zugunsten der GS-Gruppe waren statistisch signifikant für die WOMAC-Subskalen Schmerz und Funktion. Diese Ergebnisse sind nicht angegeben. Die unten in der Tabelle aufgelisteten Werte wurden der graphischen Darstellung entnommen und geschätzt. 33% aus der Placebo- und 38% der GS-Gruppe beendeten die Studie nicht.

■ **Pavelka (2002)** [18]. Dieses ist die zweite Langzeitstudie über einen Zeitraum von 3 Jahren. Das primäre Zielkriterium war die Gelenkspaltverschmälerung wie in der Studie von Reginster. 46% aus der Placebo- und 35% der GS-Gruppe beendeten die Studie nicht. Die Besserung der Symptome zugunsten der GS-Gruppe wurde als statistisch signifikant beschrieben.

■ **Hughes (2002)** [11]. Das Ergebnis zur Wirksamkeit (Schmerzreduktion) dieser Studie erreichte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das verwendete Präparat enthielt außer GS auch noch andere Kombinationspartner wie Vitamin C, Mangan und Calciumcarbonat. 50% der Patienten nahmen nicht-steroi-

Abb. 1 Schmerzreduktion im Vergleich zur minimal merkbar klinischen Besserung (MPCI) und zur minimal klinisch relevanten Besserung (MCII) standardisiert auf VAS 100 mm



dale Antirheumatika zu Beginn der Untersuchung und durften diese Medikation während der Studie weiterführen.

■ **Zenk (2002)** [32]. Diese Studie vergleicht dreiarbig ein Milchproteinkonzentrat, GS und eine Placebo-Gruppe. Da die Patientencharakteristika und Werte zu Beginn der Studie signifikante Unterschiede aufwiesen, wurde die Auswertung zwischen den Gruppen nicht vorgenommen. Die Gruppengröße ist sehr gering, nur 13 Patienten in der GS-Gruppe und 10 in der Placebo-Gruppe beendeten die Studie. Eine Differenzierung um welches Gelenk es sich bei der untersuchten Arthrose handelt, ist nicht dargestellt. Die Schmerzreduktion in der GS Gruppe war nach 6 Wochen im Vergleich zum Beginn der Untersuchung nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

■ **Cibere (2004)** [4]. In dieser Studie wurde der Anteil an Patienten gemessen, die eine Exazerbation des Schmerzes hatte. Als sekundärer Zielparame- ter wurde auch Schmerz und Funktion mittels WOMAC und der Verbrauch an Rescue-Medikation bestimmt. In keinem Parameter war GS besser als Placebo.

■ **McAlindon (2004)** [16]. Die Rekrutierung und Befragung der Patienten in dieser Studie wurde über das Internet durchgeführt. Im Ergebnis konnte kein Unterschied in der Symptombesserung zwischen den Gruppen festgestellt werden. Der Analgetikaverbrauch nahm in der GS-Gruppe um 133 gegenüber dem Ausgangsverbrauch zu, während er in der Placebo-Gruppe um 88 abnahm, diese Differenz erreichte einen p-Wert von 0,12.

■ **Usha (2004)** [30]. Die Studie wurde 4-armig mit GS, Methylsulfonylmethan (oxidierte Form von Dimethylsulfoxid (DMSO)) und der Kombination von beiden Substanzen gegen Placebo über 12 Wochen

durchgeführt. Das einzige Ergebnis zur Wirksamkeit von GS zu dem die Werte aufgelistet sind und das von den Autoren als statistisch signifikant gegenüber Placebo angegeben wird, ist die Schmerzreduktion mittels Schmerzindex (0–3). Für alle anderen Zielparame- ter so auch für das beschriebene Hauptzielkriterium „pain intensity assessed by VAS as marked by the patient“ fehlen die Placebo-Werte. Im Abschnitt zur statistischen Analyse wird als Hauptzielkriterium Responderraten angegeben, Definitionen und Ergebnisse hierzu werden nicht dargestellt. Ob auf multiples Testen adjustiert wurde, wird nicht beschrieben. Die Gruppengröße war sehr gering (GS: 27 Patienten, Placebo: 24 Patienten).

Da der Schmerz als führendes Symptom bei Arthrose für den Patienten beurteilt wird, soll im Folgenden eine zusammenfassende Darstellung hierzu erfolgen. Aus den vorgestellten klinischen Untersuchungen liegen hierzu auch die meisten vergleichbaren Ergebnisse vor (Abb. 1).

Die Ergebnisse zur Schmerzreduktion von Glucosamin sind aufgelistet; zum Vergleich sind auch Werte der minimal merkbar klinischen Besserung (MPCI) und der minimal klinisch relevanten Besserung (MCII) eingefügt. In den in der Darstellung aufgeführten 8 klinischen Studien wurden insgesamt 1110 Patienten mit Kniegelenksarthrose untersucht. Die meisten der gezeigten Placebo-korrigierten standardisierten Effekte erreichen nicht den Wert für ein merkbares Ausmaß an Schmerzreduktion. Die Ergebnisse der Arbeiten von Pujalte und Usha, die in ihrem Ausmaß an Schmerzreduktion sich von den anderen unterscheiden, wurden nebeneinander gestellt um eine übersichtlichere Darstellung zu ermöglichen. Die übrigen Studien sind chronologisch entsprechend ihres Publikationsjahres wie auch in der Tabelle aufgereiht.

Ausgenommen von dieser Darstellung der Schmerzreduktion wurden die Arbeit von Drovanti,

da die Untersuchung keine Aussage zur Gonarthrose enthält, die Untersuchung von Noack und Rovati, da hier der Lequèsne-Index abgefragt wurde, der überwiegend den Funktionsstatus beschreibt, die Arbeiten von Rovati und Houpt (1998), da sie als Abstract vorliegen und keine oder zu wenig Daten bieten, die Untersuchungen von Hughes und Zenk, da sie keine Daten beinhalten oder Instrumente, die einen Vergleich nicht zulassen.

Damit konnten fünf Studien mit insgesamt 813 Patienten nicht berücksichtigt werden, davon drei Untersuchungen mit 661 Patienten, da der Schmerz bei Patienten mit Gonarthrose nicht separat abgefragt war und weitere zwei Studien mit 152 Patienten, da keine Werte dargestellt waren.

Meta-Analysen

■ **McAlindon (2000)** [15]. In dieser Meta-Analyse wurden insgesamt 6 Placebo-kontrollierte randomisierte Studien bei Patienten mit Kniegelenksarthrose von mindestens 4-wöchiger Dauer einbezogen. Zwei Studien wurden mit einer nicht oralen Applikationsform (Vajjaradul (1981), Reichelt (1994)) durchgeführt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass in den Studien ein moderater symptomatischer Effekt gezeigt wird. Sie diskutieren jedoch die Qualitätsmängel der einbezogenen Studien, die zu einer Überschätzung der therapeutischen Wirksamkeit führen und empfehlen die „Durchführung hochqualifizierter unabhängiger Studien, um die tatsächliche therapeutische Wirksamkeit von GS zu belegen“.

■ **Richy (2003)** [23]. Diese Meta-Analyse schließt sieben randomisierte Placebo-kontrollierte doppel-blind Studien bei Patienten mit Kniegelenksarthrose mit einer Studiendauer von mindestens 4 Wochen ein. Die Autoren fassen zusammen, dass GS eine hoch signifikante symptomatische Wirksamkeit in allen Parametern zeigte.

■ **EULAR Recommendations 2003** [13]. Diese Meta-Analyse berücksichtigt sowohl Referenz-kontrollierte als auch Placebo-kontrollierte Studien. Es werden zusätzlich zu den in der Analyse von McAlindon bewerteten Studien weitere Placebo-kontrollierte Untersuchungen beurteilt, zusammen wird ein Effect Size (ES) von GS im Vergleich zu Placebo von 0,43 bis 1,02 angegeben. Dies entspricht einem moderaten bis großen Effekt [5].

■ **Towheed (Cochrane Review 2004)** [27]. Die Cochrane-Analyse von 2004 berücksichtigte 13 randomisierte Placebo-kontrollierte Studien. Eine eingeschlosse-

ne Studie wurde mit GH (Haupt 1999) durchgeführt. Drei der Studien bezogen sich auf nicht orale Applikationsformen (Crolle (1980), D'Ambrosio (1981), Reichelt (1994)). Eine der bewerteten Studien ist nicht publiziert (Bourgeois (1999)). Vier der in die Gesamtbewertung eingeschlossenen Studien waren nur Referenz-kontrolliert ohne Placebo-Kontrolle.

In all diesen Studien, mit Ausnahme einer Studie, fanden die Autoren Glucosamin überlegen in der Wirksamkeit gegenüber der Placebo-Gruppe. Die Autoren folgerten, dass es gute Evidenz gibt, dass Glucosamin zur Behandlung der Arthrose effektiv ist. Allerdings sahen sie noch Bedarf für weitere Untersuchungen z.B. zur Langzeitwirksamkeit. Die Frage wurde aufgeworfen, ob unterschiedliche Produkte zu gleicher Wirksamkeit führen, da die einzige GH-Studie auch die einzige mit negativem Ergebnis war.

■ **Towheed (Cochrane Review 2005)** [28]. Die Cochrane-Analyse von 2005 berücksichtigt 20 randomisierte kontrollierte Studien. Eine eingeschlossene Studie wurde mit GH (Haupt 1999) durchgeführt. Vier der Studien bezogen sich auf nicht orale Applikationsformen (Crolle (1980), D'Ambrosio (1981), Vajjaradul (1981), Reichelt (1994)). Die nicht publizierte Studie von Bourgeois wurde nicht mehr miteinbezogen. Vier der in die Gesamtbewertung eingeschlossenen Studien waren nur Referenz-kontrolliert ohne Placebo-Kontrolle.

Die gepoolten ES aller Studien zeigten eine moderate Besserung für Schmerz und Funktion gegenüber Placebo. Bezüglich des Symptoms Schmerz gemessen mit unterschiedlichen Instrumenten fanden die Autoren in den Studien mit hohem Qualitätslevel eine annähernd gleiche Besserung bei Glucosamin und Placebo (ES=0,19) ((Rovati (1997), Houpt (1999), Reginster (2001), Pavelka (2002), Hughes (2002), Zenk (2002), Cibere (2004), McAlindon (2004)). Die Messung von Schmerz (ES=0,04) und Funktion (ES=0,07) mittels WOMAC, die in den neueren Studien mit hoher Qualität überwiegend verwendet wurde, zeigte im Vergleich ebenfalls keine Überlegenheit von Glucosamin gegenüber Placebo. Wurden die Studien mit dem Produkt eines bestimmten pharmazeutischen Herstellers zugrundegelegt, wurde ein ES von 1,31 für die Schmerzreduktion gemessen mit unterschiedlichen Instrumenten bestimmt (Crolle (1980), D'Ambrosio (1981), Drovanti (1980), Pujalte (1980), Rovati (1997), Reginster (2001), Pavelka (2002)). Wurde der ES für den WOMAC-Schmerzscore bestimmt aus den Studien, die mit den Produkten dieses Herstellers durchgeführt wurden (Reginster (2001), Pavelka (2002)), ergab sich ein Wert von 0,01, dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Die Autoren weisen auf unterschiedliche Ergebnisse dieser Analyse zu den Auswertungen von 2004

man und sehen Bedarf für weitere Untersuchungen um die Wirksamkeit abzuklären. In diesem Zusammenhang wurden weitere ungeklärte Fragen aufgeworfen, z. B. ob Glucosamin vergleichbare Effekte bei unterschiedlichen Gelenken aufweist und ob die Applikationsform einen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis hat. Außerdem wurde Klärungsbedarf zu den Fragen unterschiedlicher Produkte und zur optimalen Dosis gesehen.

Diskussion

Viele klinische Arzneimittelprüfungen werden mit dem Ziel durchgeführt, Nachweise in Verfahren der Arzneimittelzulassung zu liefern. Die Vorlage aller hierzu durchgeführter klinischer Prüfungen bei der Zulassungsbehörde ist dazu erforderlich. Eine Publikation dieser Studien ist nicht obligatorisch und ermöglicht daher eine Selektion. Zudem ist der Informationsgehalt in Publikationen und insbesondere in Abstracts aufgrund des begrenzten Umfangs der Texte eingeschränkt. Die zu Glucosamin publizierten Studien stellen damit eine Auswahl dar, sowohl welche Studien überhaupt als auch welche Daten zu diesen Studien öffentlich zugänglich sind. Zunehmend unterliegen sie den mit der Zeit gestiegenen Anforderungen des Review-Verfahrens renommierter Journale, was gewisse Qualitätsstandards gewährleistet. Damit wurde eine verbesserte Qualität von veröffentlichten Studien zu Glucosamin erreicht.

Grundlegend ist ein hoher Qualitätsscore von großer Bedeutung, da dies für die Validität des Ergebnisses die erforderlichen Standards setzt. Die kritische Durchsicht nach weiteren die Qualität und die Resultate deutlich beeinflussenden Merkmalen ermöglicht es zusätzlich eine Auswahl von Studien zu treffen, die letztlich eine valide Aussage zu einer konkreten Fragestellung zulassen. Der Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analysen mit denen der Einzelstudien zeigt hierzu, dass eine differenzierte und kritische Bewertung der einzelnen Studien im Detail viele zusätzliche Informationen bietet, die in einer zusammenfassenden Bewertung so nicht entdeckt werden können. So ergibt sich bei genauer Analyse der Daten, dass die verwendeten Instrumente zum Teil sehr grob, zu wenig beschrieben oder nicht validiert sind. Bei anderen Untersuchungen ist die Auswertbarkeit nicht gegeben aufgrund fehlender oder mangelhafter Dokumentation. Eine Studie erlaubt keine Aussage zur Behandlung von Gonarthrosepatienten. Die beiden in der Abbildung 1 von ihren Ergebnissen herausfallenden Arbeiten mit sehr hohen Werten zur Schmerzreduktion von Pujalte (Placebo-korrigiert 27 mm VAS) und von Usha haben nur

sehr kleine Patientenzahlen, die gar nicht oder schlecht verallgemeinerbar sind. Die Dokumentation der Arbeit von Usha ist zudem sehr unzureichend, obwohl sie einen Qualitätsscore von 80 erreicht. Die Rescue-Medikation ist in den meisten Arbeiten nicht differenziert genug dokumentiert, obwohl dieser Faktor einen großen Einfluss auf das Ergebnis haben kann.

Zusammenfassende Analysen brauchen eine Richtschnur um eine Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Untersuchungen und eine sichere Aussage zu gewährleisten [19]. Es sind Einschlusskriterien wichtig, damit nur die relevanten Untersuchungen zu einer ganz bestimmten Fragestellung herangezogen werden. Unterschiedliche Arthroselokalisationen und unterschiedliche Darreichungsformen, wie sie derzeit noch in den Meta-Analysen gemeinsam bewertet werden, sind schwierig zu einer Gesamtaussage zusammenzufassen. Die Placebo-Kontrolle wird in aktuellen Studienanforderungen durchgehend empfohlen und bietet eine erforderliche Absicherung des Ergebnisses insbesondere bei Erkrankungen mit wechselnden symptomatischen Beschwerden. Des Weiteren können eigentlich Studien ohne Auswertung oder ohne ausreichende Darstellung der Ergebnisse keinen nennenswerten Beitrag leisten. Die Autoren der Cochrane-Analyse 2005 kontaktierten bei mangelhafter Dokumentation von Ergebnissen in einer Publikation die Autoren dieser Studien und erhielten dort die fehlenden Daten. Dieses Vorgehen ist für den normalen Leser nicht möglich und unterläuft zudem das Review-Verfahren und die Determinierung der Daten durch Publikation. Daten, die in der Publikation nicht erfassbar sind, werden hier als Mangel gesehen und fließen nicht in die Bewertung mit ein.

Bei der Erstellung des Gesamtergebnisses in Meta-Analysen wird häufig der standardisierte Mittelwert der einzelnen Studien berechnet, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien mit unterschiedlichem Skalenumfang zu ermöglichen. Der Mittelwert der Differenz zwischen den Gruppen wird dabei durch die Streuung dividiert um eine Relativierung der Skalenumunterschiede zu erreichen. Dies ist jedoch nur zulässig, wenn die Ergebnisse der einzelnen Studien auf einer adäquaten Fallzahlplanung für das gewählte Zielkriterium beruhen und Normalverteilung vorliegt. Bei den Studien von Reginster und Pavelka beispielsweise wurde die Fallzahl zur Darstellung der Veränderung der Gelenkspaltbreite errechnet und fiel daher größer aus als zum statistisch signifikanten Nachweis der Schmerzbesserung nötig wäre. Da die Streuung bei hoher Fallzahl entsprechend klein ausfällt und damit in der Berechnung den ES erhöht, ist der ES hier nicht das uneingeschränkt taugliche Instrument zur Darstellung des relativierten Ausmaßes

an Wirksamkeit. Die Fallzahl in einer Studie hat also einen deutlichen Einfluss auf den ES und kann die Berechnung verfälschen. Der ES bildet das Ergebnis also nicht unbedingt adäquat ab. Es kann vermutet werden, dass sich unter anderem hiermit die erheblich zu hohen ES-Werte zu den einzelnen Studien aus den Meta-Analysen erklären lassen, die in keinem adäquaten Verhältnis zu den geringen Resultaten der einzelnen Studien stehen. Aus den genannten Gründen wurde in dieser Arbeit bei der Bewertung der einzelnen Studien für einen Vergleich mit den Ergebnissen der Meta-Analysen auf die Errechnung des ES verzichtet und der Gesamtskalenumfang für eine Standardisierung zu Grunde gelegt.

Bei der Bewertung der einzelnen Studien sollte auch Berücksichtigung finden, dass Publikationen, in denen die Autoren statistisch signifikante Ergebnisse beschreiben, nicht per se auch ein klinisch relevantes Ausmaß an Wirksamkeit aufzeigen. Die standardisierte Berechnung der Ergebnisse für den Parameter Schmerz aus den Arbeiten von Reginster und Pavelka zeigt eine geringe Schmerzreduktion im Vergleich zum MPCII und MCII. Interessant hierzu ist die nachträgliche Berechnung der statistischen Signifikanz im Cochrane Review 2005 mit negativem Ausgang.

In den bisher publizierten Meta-Analysen kommen die Autoren für die symptomatische Therapie von Glucosamin bei Patienten mit Gonarthrose zu einer überwiegend positiven Einschätzung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Die gezeigten Resultate der einzelnen Studien können in den Meta-Analysen, die einen moderaten bis großen symptomatischen Effekt beschreiben, so uneingeschränkt nicht wieder gefunden werden. Zusätzlich zu Ergebnissen, die keine klinische Relevanz aufweisen und Ergebnissen aus Studien mit unzureichender Qualität und Dokumentation, sind seit 1999 fünf Studien publiziert, die keinen statistisch signifikanten Unterschied einer symptomatischen Therapie mit Glucosamin gefunden haben. Da die Studien zu Glucosamin bezüglich der Inhalte und der Qualität sehr verschieden sind, geben gepoolte Ergebnisdarstellungen quasi eine Aufsummierung des Gesamtbestandes wieder. Um eine valide Aussage zu erhalten, ist eine Auswahl und Differenzierung zu treffen. Dies wurde in der Cochrane-Analyse 2005 unternommen. Daher findet sich die Bewertung der Einzelstudien aus dieser Arbeit dort in den entsprechenden Auswertungen zu Studien mit hoher Qualität wieder. Die Meta-Analyse von Cochrane 2005 stellt Studien mit guter Qualität differenziert heraus und findet damit einen Weg für eine kritische Auseinandersetzung mit den Daten zu Glucosamin. Diese Analyse spricht auch die Notwendigkeit von differenzierten Bewertungen bezüglich der Heterogenität von Erkrankungsarten und Darrei-

chungsformen an, die als Auswahlkriterien in dieser Arbeit genutzt wurden.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass aus klinischen Studien und Publikationen neben den bekannten unerwünschten Wirkungen auch Hinweise auf Wirkungen von Glucosamin existieren, die einen Einfluss auf den Fettstoffwechsel, die Atherosklerose, die diabetische Stoffwechsellage und den Gerinnungsstatus beschreiben, so dass bei Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von einer nebenwirkungsfreien Substanz nicht ausgegangen werden kann [31].

Schlussfolgerung

Meta-Analysen können einen Beitrag zur Evidenzbasierten Medizin liefern. In den zu Glucosamin beschriebenen systematischen Übersichtsarbeiten wurden in der Vergangenheit sowohl unpublizierte Untersuchungen in die Auswertung aufgenommen sowie Studien zur Behandlung von Arthrosen unterschiedlichster Lokalisation und Applikationsform. Weiterhin wurden Studien ohne Placebo-Kontrolle mit einbezogen, welches eine klare Abschätzung des Therapieeffektes nicht ermöglicht. Es wurden Publikationen mit nicht ausreichend dokumentierten und damit nicht nachvollziehbaren Ergebnissen zur Bewertung herangezogen.

Auf der Grundlage der aktuellen Europäischen Leitlinien wird als Voraussetzung für eine retrospektiv durchgeführte Meta-Analyse um den Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels auf diesem Weg begründen zu können, die Aufnahme zumindest einiger Studien mit klar positivem Ergebnis gefordert. Es ist bekannt, dass auch kleine Unterschiede zwischen den Gruppen statistische Signifikanz aufweisen können bei entsprechend großer Fallzahl. Grundlegend bei der Ergebnisbeurteilung ist daher zusätzlich zum biometrischen Aspekt die klinische Bewertung und damit die klinische Relevanz des Ergebnisses. Dazu ist die Durchsicht und Bewertung jeder einzelnen Studie bezüglich beider Aspekte erforderlich. Zusätzlich sind die Schwächen der Studien und deren Einfluss auf das Ergebnis zu berücksichtigen.

Nach der Beurteilung der einzelnen Placebo-kontrollierten randomisierten klinischen Studien zur oralen Therapie der Gonarthrose mit GS/GH wurde keine Untersuchung identifiziert, die mit hinreichender Sicherheit eine ausreichend deutliche symptomatische Wirksamkeit bei Gonarthrose nachweist. Die erzielten Ergebnisse aus den Studien mit hoher Qualität liegen für Glucosamin Placebo-korrigiert deutlich unterhalb der merkbaren klinischen Besserung

und der klinisch relevanten Besserung, die für die Schmerzreduktion und die Funktionsverbesserung bei Arthrose-Patienten ermittelt wurden. Die Beurteilung der hier bewerteten einzelnen Studien findet sich damit in der aktuellen Cochrane-Analyse 2005 wieder. Allerdings wird die Bewertung in dem vor-

liegenden Papier stärker fokussiert. Dies mag eine Schwäche bezüglich der Selektion beinhalten, bedeutet jedoch auch, dass hiermit eine Aussage auf qualitativ hoch stehender methodischer Basis zu einer konkreten Anwendungs-relevanten Fragestellung zur Verfügung steht.

Literatur

1. BGA (1988) Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Aufbereitungsmonographien für den humanmedizinischen Bereich: D-Glucosamin. BAnz. Nr. 35718
2. BGA (1992) Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Aufbereitungsmonographien für den humanmedizinischen Bereich): D-Glucosamin. BAnz. Nr. 104:4540
3. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW (1988) Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 15(12):1833-1840
4. Cibere J, Kopec JA, Thorne A et al (2004) Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 51(5):738-745
5. Cohen J (1977) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic Press, New York
6. Committee for Proprietary Medicinal Products (1998) Points to consider on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of OA (CPMP/EWP/784/97)
7. Drovanti A et al (1980) Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis: a placebo-controlled, double-blind investigation. *Clin Ther* 3:266-272
8. Ehrlich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N (2000) Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessment in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 27(11):2635-2641
9. Hout J, McMillan R, Paget-Dellio D, Russell A, Gahunia HK (1998) Effect of glucosamine hydrochloride (GHCl) in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 25(Suppl 52):8
10. Hout J, McMillan R (1999) Effect of glucosamin hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 26(11):2423-2430
11. Hughes R, Carr (2002) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 41:279-284
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17(1):1-12
13. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al (2003) EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESCISIT) *Ann Rheum Dis* 62:1145-2255
14. Lequèsne MG (1997) The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 24:779-781
15. McAlindon TE et al (2000) Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 283(11):1469-1474
16. McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K (2004) Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med* 117(9):643-649
17. Noack W (1994) Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 2:51-59
18. Pavelka K et al (2002) Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3-year randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 162: 2113-2123
19. Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study (CPMP/EWP/2330/99) (<http://www.emea.eu.int/>)
20. Pujalte JM et al (1980) Double-blind-clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr med Res Opin* 7:110-114
21. Recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society (1996) Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 4:217-243
22. Reginster J et al (2001) Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression. a randomized, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet* 357:251-256
23. Riey F et al (2003) Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. A comprehensive meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 163: 1514-1522
24. Rindone JP (2000) Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *Western Journal of Medicine* 17:91-94
25. Rovati LC (1997) The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage* 5(Suppl A):72
26. Todd KH, Funk JP (1996) The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores. *Acad Emerg Med* 3(2): 142-146
27. Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Hout J, Welch V, Hochberg MC (2004) Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*
28. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al (2005) Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*
29. Tubach F, Ravaud P, Baron G et al (2005) Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis* 64(1): 29-33

30. Usha PR, Naidu MUR (2004) Randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clinical Drug Investigation* 24(6): 353–563
31. WHO (2005) *Pharmaceutical Newsletter* No. 1, p 4
32. Zenk JL, Helmer TR, Kuskowski MA (2002) The effects of milk protein concentrate on the symptoms of osteoarthritis in adults: an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research* 63(7):430–442