

# Glukosamin – den store sukkerpillebløffen

Offisielle terapianbefalinger og intensiv markedsføring danner bakgrunnen for økende utbredelse av peroralt glukosamin i behandling av artrose. Produsentuavhengige studier har ikke påvist effekt av glukosamin, og resultatene av farmakokinetiske og cellebiologiske undersøkelser samsvarer med dette. Denne diskrepansen reiser ubehagelige spørsmål om legemiddelmyndighetenes anbefalings- og godkjenningssprosedyrer. Glukosamin oppfyller ikke grunnleggende dokumentasjonskrav og bør ikke ha status som legemiddel.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

## Pål-Didrik Hoff Roland

RELIS Midt-Norge  
Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs Hospital  
Trondheim

## Jan Magnus Bjordal

Institutt for fysioterapi  
Høgskolen i Bergen  
og  
Seksjon for fysioterapivitenskap  
Universitetet i Bergen

## Atle Klovning

Seksjon for allmennmedisin  
Universitetet i Oslo

## Lars Slørdal

*lars.slordal@ntnu.no*  
Institutt for laboratoriemedisin  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)  
og  
RELIS Midt-Norge  
Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

Glukosamin er et svovelholdig aminomonosakkarid som inngår i proteoglykanskjelettet i leddbrusk (1). Litteraturen henviser ofte til at glukosamin kan inkorporeres i kondroitin i bruskvev og derved redusere eller hindre degenerasjon og smerter, men virkningsmekanismen til peroralt glukosamin ved artrose er ukjent. Glukosamin ble godkjent som legemiddel i 2003, og det er nå (februar 2007) registrert 13 glukosaminpreparater i Norge. Internasjonalt har bruk av glukosamin i en årrekke vært kontroversiell (1, 2). I Norge, derimot, er bruken støttet av offisielle terapianbefalinger (3), vurderinger fra Senter for medisinsk metodevurdering (4) og Statens legemiddelverk (5) samt av entusiastiske fagpersoner i ukepressen: «(...) en genial måte å behandle slitasjegikt på (...) sier [Øystein] Førre» (6).

Slike «ekspertuttalelser» har utvilsomt vært viktig for salget, som fra en spedit begynnelse i 2004 nesten har doblet seg fra 2005 til 2006 (fig 1) (3, 7, 8).

## Kliniske studier

Bruk av glukosamin ble initialt begrunnet med basis i en serie studier som ofte var små, kortvarige, produsentfinansierte, metodologisk mangelfulle og trolig også gjenstand for publikasjonsskjevhet (1, 2). GAIT (9) er den foreløpig siste av fire produsentuavhengige studier (9–12) som ikke har påvist smertelindrende effekt av glukosamin ved artrose. Det ferskeste bidraget er enda en produsentfinansierte undersøkelse, som rapporterer marginale positive effekter på noen endepunkter, men ingen signifikante effekter på smerteparametere (13). Tre metaanalyser utført av uavhengige aktører viser entydig at effekten av glukosamin ved kneleddsartrose er lik placebo (14–16). Diskrepansen i resultater mellom produsentenes undersøkelser og de uavhengige studiene bør ikke overraske noen; det finnes etter hvert mye data som viser at økonomiske interessekonflikter påvirker slike studiers resultater (17–19).

## Farmakokinetiske studier

Eldre farmakokinetiske studier har ikke påvist fritt glukosamin i plasma (deteksjonsnivå ca. 55 µmol/l) etter peroralt inntak (20, 21). En studie som anvendte en langt mer sensitiv målemetode, rapporterte lave nivåer (maksimalt 11,5 µmol/l) over en kort periode (< 8 t) hos 17 av 18 pasienter med artrose som inntok 1,5 g glukosaminsulfat (22), og det har nettopp tilkommet data som tyder på at liknende nivåer kan måles i synovialvæske (23). Etter peroralt inntak gjenfinnes altså kun lave nivåer av glukosamin systemisk, resten er gjenstand

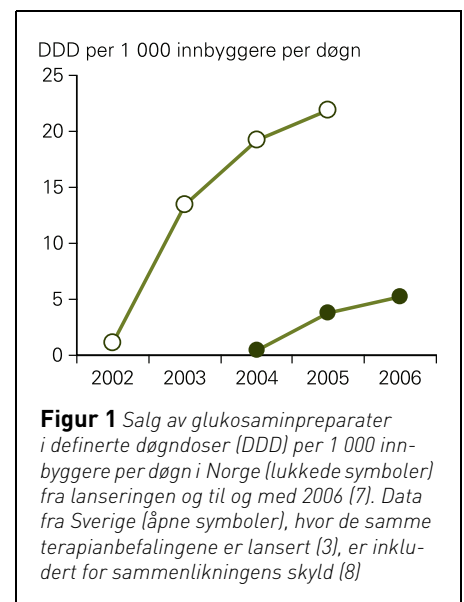
for førstepassasjemetabolisme (22). Vi har ikke funnet skikkelig utførte biotilgjengelighetsstudier av peroralt glukosamin.

## In vitro-studier

Eksperimenter med murine (24) og humane (25) kondrocytter i kultur viser at betydelige mengder eksogent glukosamin først tas opp i bruskcellene ved konsentrasjoner rundt 1 mmol/l; altså nivåer på mer enn 100 ganger de som oppnås etter standarddoser in vivo. Ved glukosaminnivåer i samme størrelsesorden som etter peroralt inntak, stammer praktisk talt intet (< 2%) inkorporert glukosamin fra inkubasjonsmediet (25). Kondrocytter er ikke avhengig av eksogent tilført glukosamin og syntetiserer selv glukosamin fra glukose (24).

## Hva nå?

Ved siden av å være virkningsløs, er glukosaminbehandling langvarig og koster penger – i størrelsesorden 100–200 kroner per måned. Navamedic, et norsk selskap som har patentert produksjon av glukosamin til medisinsk bruk fra rekeskall, gjør det skarpt på børsen (26). Mens kommersielle aktører tjener penger, står de offisielle anbefalingene (3–5) tydeligvis ved lag. Det snakkes og skrives om «evidensbasert medisin» i retningslinjer og markedsføringsmateriale, men glukosaminbehandlingen er vitterlig verken «evidensbasert» eller «medisin», og minner mer – for de som måtte huske så langt tilbake – om ask-



**Figur 1** Salg av glukosaminpreparater i definerte døgndoser (DDD) per 1000 innbyggere per døgn i Norge (lukkede symboler) fra lanseringen og til og med 2006 (7). Data fra Sverige (åpne symboler), hvor de samme terapianbefalingene er lansert (3), er inkludert for sammenlikningens skyld (8)

kokingen i 1970-årene (27). Basis for legemiddelmyndighetenes godkjenning av glukosamin var «bibliografisk dokumentasjon» (5) av tvilsom kvalitet. Vedtaket synes i ettertid å ha endevendt dokumentasjonskravene, slik at det nå er det uavhengige akademias ansvar å dokumentere manglende effekt av glukosamin, noe som i prinsippet er en umulig oppgave. Glukosamin burde aldri ha vært godkjent som legemiddel, og nå må man i det minste ta til fornuft og reversere denne feilaktige avgjørelsen. Snuoperasjonen bør omfatte kvalitetssikring av anbefalings- og godkjenningsprosedyrene i Statens legemiddelverk, og arbeid med retningslinjer bør ekskludere aktører med interessekonflikter, anvende anerkjente metoder og graderes med hensyn til evidensstyrke. Denne farsen har pågått lenge nok.

#### Litteratur

1. Chard J, Dieppe P. Glucosamine for osteoarthritis: magic, hype, or confusion? *BMJ* 2001; 322: 1439–40.
2. Towheed TE, Anastassiades TP. Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis. *JAMA* 2000; 283: 1483–4.
3. Terapi anbefaling. Behandling av artrose. [www.legemiddelverket.no/upload/19850/Artrose\\_april2004.pdf](http://www.legemiddelverket.no/upload/19850/Artrose_april2004.pdf) [16.2.2007].
4. Senter for medisinsk metodevurdering. Glukosamin og kondroitin ved artrose. Metodevarslingsnr. 2. [www.kunnskapssenteret.no/filer/glukosamin\\_og\\_kondroitin.rettet.pdf](http://www.kunnskapssenteret.no/filer/glukosamin_og_kondroitin.rettet.pdf) [16.2.2007].
5. Berge M. Legemiddel meldelse: glukosamin. [www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_15712.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_15712.aspx) [16.2.2007].
6. Hengeraas AB. Alt om slitasjeleddgikt – her er de beste rådene. *Hjemmet* 2005; nr. 34.
7. Legemiddelbruken i Norge 2002–2006. [www.legemiddelbruk.no](http://www.legemiddelbruk.no) [1.4.2007].
8. Läkemedelsverket. Tre års biverkningsoppfølging av glukosaminprodukter som läkemedel. [www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage\\_4177.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_4177.aspx) [30.3.2006].
9. 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.
10. Rindone JP, Hiller D, Collacott E et al. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 2000; 172: 91–4.
11. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 279–84.
12. McAlindon T, Formica M, LaValley M et al. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med* 2004; 117: 643–9.
13. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 555–67.
14. 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.
15. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002946.
16. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions on osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain* 2007; 11: 125–38.
17. Kjærgaard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ* 2002; 325: 249–52.
18. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167–70.
19. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *Can Med Assoc J* 2004; 170: 477–80.
20. Setnikar I, Giacchetti C, Zanolto G. Pharmacokinetics of glucosamine in dog and man. *Arzneimittelforschung* 1986; 36: 729–35.
21. Setnikar I, Palumbo R, Canali S et al. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 1109–13.
22. Biggee BA, Blinn CM, McAlindon TE et al. Low levels of human serum glucosamine after ingestion of glucosamine sulphate relative to capability for peripheral effectiveness. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 222–6.
23. Persiani S, Rotini R, Trisolino G et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 764–72.
24. Mroz PJ, Silbert JE. Effects of [<sup>3</sup>H]glucosamine concentration on [<sup>3</sup>H]chondroitin sulphate formation by cultured chondrocytes. *Biochem J* 2003; 376: 511–5.
25. Mroz PJ, Silbert JE. Use of <sup>3</sup>H-glucosamine and <sup>35</sup>S-sulphate with cultured human chondrocytes to determine the effect of glucosamine concentration on formation of chondroitin sulphate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3574–9.
26. Stocklink. [www.stocklink.no/bin/Server?x-service=companyInfo&text=navamedic](http://www.stocklink.no/bin/Server?x-service=companyInfo&text=navamedic) [9.2.2007].
27. Tidligere i Tidsskriftet. Askeavkok til besvær. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 750.

Manuskriptet ble mottatt 16.2.2007 og godkjent 22.5.2007. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.