

Glucosamine, een plaats in de apotheek?

J. Maesschalck¹

MeSH-termen

Glucosamine; Pharmaceutical Preparation; Dietary Supplements; Therapeutic use; Osteoarthritis; Osteoarthritis, Knee; administration & dosage; adverse effects; Drug Interactions; Pharmacists; Community Pharmacy Services

Trefwoorden

Glucosamine, artrose, knieartrose, toediening en dosis, ongewenste effecten, interacties, farmaceutische zorg

Samenvatting

Glucosamine is een populaire behandeling bij artrose. Niettegenstaande het voortdurende debat rond de doeltreffendheid ervan, gaat glucosamine in de apotheek vlot over de toonbank. De molecule blijft niettemin voor controverser zorgen: daar waar sommige studies een doeltreffendheid aantonen, zijn er andere studies en meta-analyses die ofwel geen antwoord kunnen bieden op de vraag naar de effectiviteit van glucosamine ofwel helemaal geen meerwaarde vaststellen. Dit artikel gaat dieper in op de huidige stand van zaken rond de doeltreffendheid en veiligheid van glucosamine en wil het apotheekteam aanzetten om de patiënt te helpen om zijn behandeling te evalueren na een drietal maanden gebruik.

Summary

Glucosamine is a popular treatment for osteoarthritis. Despite of the ongoing debate around its efficiency, the sale of glucosamine is a success in pharmacies. The molecule remains issue of controversy: while some studies provide proof of its efficiency, other studies and meta-analysis are unable to answer the question or don't find any advantage. This article treats the current state of glucosamine regarding its efficiency and safety and aims to trigger the pharmacy-team to help the patient evaluating the product after three months of use.

1. Inleiding

Glucosamine is een natuurlijk voorkomend aminosuiker en een populaire behandeling bij osteoarthritis. Het is in België beschikbaar als voedingssupplement en als geneesmiddel. Niettegenstaande het voortdurende debat rond de doeltreffendheid ervan, gaat glucosamine in de apotheek vlot over de toonbank. Verscheidene studies kennen aan glucosamine een symptoomverbeterend effect toe en zien een verbetering in de progressie van osteo-arthritis. Ook dierproeven suggereren "disease modifying" en anti-inflammatoire effecten. De molecule blijft niettemin voor controverser zorgen: daar waar sommige studies een doeltreffendheid aantonen, zijn er andere studies en meta-analyses die ofwel geen antwoord kunnen bieden op de vraag naar de effectiviteit van glucosamine ofwel helemaal geen meerwaarde vaststellen. Dit artikel wil dieper ingaan op de huidige stand van zaken rond de doeltreffendheid en veiligheid van glucosamine. Deze 2 elementen bepalen immers de houding van het apotheekteam ten opzichte van deze molecule.

1.1 Wat is artrose?

Osteo-arthritis is de meest voorkomende vorm van arthritis. De Nederlandse term spreekt over "artrose". Het is een gewrichtsaandoening als gevolg van een traag en progressief verlies van gewrichtskraakbeen. Dit verlies gaat gepaard met een verkleining van de gewrichtsholte waardoor het gewricht minder schokken, veroorzaakt door bewegingen, kan absorberen. Op lange termijn kunnen gewrichtsmisvormingen optreden (veranderingen van de botuiteinden, vervorming van het gewricht,...). De belangrijkste symptomen van artrose zijn pijn (voornamelijk bij het starten van een beweging en bij belasting), starheid en op lange termijn een beperking van de bewegingsmogelijkheden. Gedurende bepaalde periodes kan het gewrichtskapsel ook ontsteken. Dikwijls

gaat artrose dan ook gepaard met een verminderde levenskwaliteit als gevolg van de pijn en de verminderde mobiliteit⁽¹⁾. Vroeger werd artrose beschouwd als een ouderdomsziekte. Nu wordt het echter beschouwd als een complexe interactie van biologische en pathologische processen die door verschillende factoren worden beïnvloed: genen, leeftijd, geslacht (vaker bij vrouwen dan bij mannen), obesitas, voorgaande trauma en spiersterkte rondom het gewricht. Daarenboven komen nog mechanische factoren zoals repetitief microtrauma en beroepsmatig zware fysieke belasting. Centraal in de ziekte staat echter steeds het **verlies of falen van gewrichtskraakbeen**.

Naast niet-farmacologische therapie zoals gewichtsreductie en fysiotherapie om de spieren rondom het aangetaste gewricht te versterken, zoeken de behandelrichtlijnen meestal hun toevlucht tot **paracetamol en (lokaal toegepaste) NSAID's**. Beide laatste middelen werken echter enkel in op de symptomen van de aandoening en zijn dus niet genezend of gericht naar de oorzaak. Dit verklaart de interesse van de medische wereld naar "disease modifying" alternatieven.

1.2 Wat is glucosamine?

Glucosamine is een natuurlijk voorkomend aminomonosacharide dat als preferentieel substraat dient voor de biosynthese van de glycosaminoglycaanketens van het gewrichtskraakbeen. Dit kraakbeen kent een evenwicht van voortdurende afbraak en opbouw. Men suggereert dat de beschikbaarheid van substraat (glucosamine, chondroïtine of het sulfaat-ion zelf) de limiterende factor is bij de synthese van kraakbeen. Glucosamine zou aldus de **vorming van kraakbeenmatrix stimuleren**. Dit is althans wat men *in vitro* kan vaststellen. De vraag rijst echter of er met de veel lagere *in vivo* dosis wel voldoende glucosamine in het kraakbeen kan raken om een dergelijk "opbouwend" effect uit te oefenen.

1. Dienst Wetenschappelijke Projecten, CWOA – APB

Recenter werd geopperd dat voornamelijk het **sulfaat-ion**, gebonden aan glucosaminesulfaat, **een rol zou spelen** bij het werkingsmechanisme. Bij het ontstaan of verergeren van artrose is er inderdaad mogelijk sprake van een deficiëntie van zwavelhoudende aminozuren in het kraakbeen. Ook uit *in vitro* onderzoek is bekend dat sulfaatdepletie de synthese van glucosamineglycanen remt, en daardoor het herstel van kraakbeen^[2].

Een alternatieve theorie die men de laatste jaren naar voren schuift, gaat niet meer uit van glucosamine als bouwsteen voor het kraakbeen maar kent aan de molecule de eigenschap toe om de interleukine 1 gestimuleerde productie te remmen van **mediatoren in het ontstekingsproces**. Hierdoor zou het een anti-inflammatoir effect kunnen uitoefenen en weefseldegeneratie tegengaan^[3].

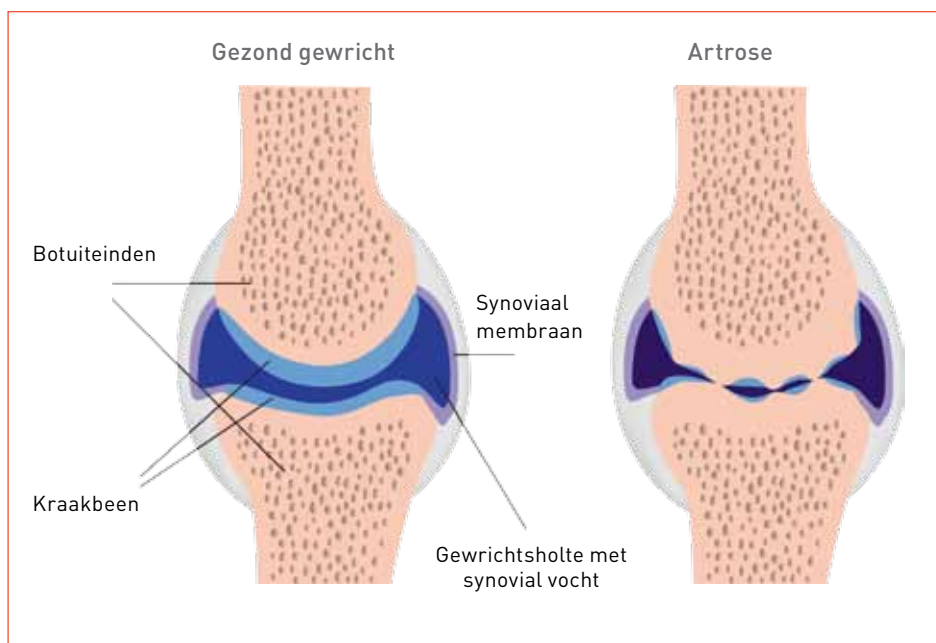
Deze verschillende theorieën gaan allen uit van een "disease modifying" effect, wat deze molecule des te interessanter maakt ten opzichte van de alternatieven in de medicamenteuze behandeling van artrose.

Glucosamine wordt gemaakt uit chitine, hoofdbestanddeel van het pantser van schaaldieren, en wordt in België gecommercialiseerd in twee zoutvormen: glucosaminesulfaat en glucosaminehydrochloride.

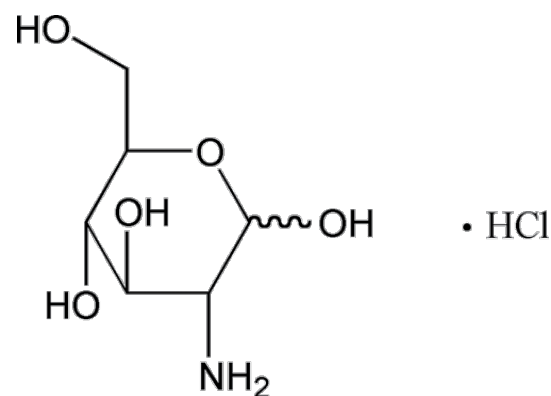
Definitie gewrichtskraakbeen

Het gewrichtskraakbeen bevindt zich aan het uiteinde van de botten. Het fungeert als een beschermingslaag, een soort van schokdemper.

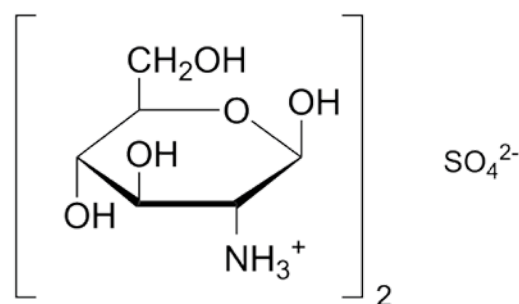
Twee hoofdcomponenten maken er deel van uit: een matrix en kraakbeenproducerende cellen, de chondroblasten. Deze matrix is een netwerk dat onder andere bestaat uit glycosaminoglycanen, proteoglycanen en collageen. De chondroblasten bevinden zich in dit netwerk en trachten de matrix te onderhouden. Het kraakbeen kent een evenwicht van voortdurende afbraak en opbouw. Bij het ouder worden en bij overgewicht of andere voortdurende belasting is dit evenwicht echter verbroken en treedt er een geleidelijke slijtage op.



Figuur 1 - Een gezond gewricht en osteo-artritis



Figuur 2a - Glucosaminehydrochloride



Figuur 2b - Glucosaminesulfaat

2. Doeltreffendheid

2.1 Veel rook, weinig vuur

De doeltreffendheid van glucosamine blijft onduidelijk. Een tiental jaar geleden, concludeerden voornamelijk kleinere studies dat glucosamine de pijn vermindert bij milde tot matige knieartrose. Meer recent vonden grotere en goed opgezette studies weinig of geen voordeel van glucosamine ten opzichte van placebo voor deze indicatie^[4]. Rozendaal et al. onderzochten het effect van glucosamine bij heupartrose (niet opgenomen in de indicaties van de in België gecommmercialiseerde specialiteiten) maar vonden ook voor deze indicatie geen voordeel ten opzichte van placebo^[5]. Wilkens et al. deden eenzelfde onderzoek naar de doeltreffendheid bij chronische lage rugpijn maar zij zagen ook bij deze off-label indicatie geen verbetering^[6].

Verscheidende meta-analyses werden uitgevoerd om een duidelijker beeld te krijgen over de tegenstrijdige resultaten in al deze studies. In dergelijke reviews wordt gekeken naar de verschillende uitkomstmaten waarover we beschikken om een verbetering van de ziekte ondubbelzinnig aan te tonen. Daarbij meet men voornamelijk een eventuele pijnreductie of een verbetering van het functioneren van de patiënt. Beide punten worden geëvalueerd aan de hand van gestandaardiseerde vragenlijsten die men de proefpersonen voorlegt. In Tabel 1 lichten we twee vaak gebruikte vragenlijsten verder toe.

Tabel 1 - Gestandaardiseerde vragenlijsten voor de evaluatie van osteo-artritis

De **Lequesne-index** is een vragenlijst die patiënten met knieartrose invullen om een beeld te krijgen over hun pijn en functioneren. De vragenlijst bestaat uit 11 vragen: 5 vragen over pijn of discomfort, 2 vragen over de maximale wandelafstand en 4 vragen over dagelijkse activiteiten. De totale vragenlijst wordt gescoord op een schaal van 0 tot 24 waarbij hogere scores overeenkomen met meer pijn en/of beperkingen.

De **WOMAC-score** is een vragenlijst die pijn, stijfheid en fysiek functioneren meet bij patiënten met heup- en/of knieartrose. De lijst bestaat uit 24 vragen, verdeeld in 3 subschalen^[7]:

- Pijn (5 vragen): tijdens het wandelen, bij trappen lopen, in bed, zittend of liggend en staand.
- Stijfheid (2 vragen): bij het ontwaken en later op de dag.
- Fysiek functioneren (17 vragen): bij trappen lopen, wandelen, huishouden, sokken aantrekken, enzovoort.

Enkele belangrijke studies:

1/ Een Cochrane review, bijgewerkt in 2009, bekeek 25 studies waarin men het effect van glucosamine bij knieartrose mat. Alles samen gaf dit een proefpopulatie van 4.963 patiënten. Towheed et al. vonden geen consistente meerwaarde van glucosamine voor pijn, gewrichtsfunctie of stijfheid^[8]. De auteurs merkten weliswaar een significante verbetering van de pijn, maar dit effect viel weg wanneer enkel deze studies in rekening gebracht worden die een voldoende garantie bieden op het "at random" indelen van de patiënten in de placebo- dan wel de glucosaminegroep (dit was bij slechts 8 van de 25 studies het geval). Wanneer de auteurs dan weer enkel deze studies selecteerden waar glucosaminesulfaat van de firma Rottapharm werd toegediend, verbeterde glucosamine echter wel significant de pijnsymptomen en de gewrichtsfunctie ten opzichte van placebo. De firma Rottapharm brengt een gepatenteerde vorm van kristallijn glucosaminesulfaat op de markt dat in België beschikbaar is onder de naam Donacom[®]. Deze firma is veruit de grootste sponsor van klinisch onderzoek naar de doeltreffendheid van glucosamine.

2/ Meer controversie wordt geïllustreerd door de resultaten van de publiek gefinancierde **GAIT studie**^[9], waarschijnlijk de bekendste glucosamine-studie. Deze studie vergeleek gedurende 6 maand glucosaminehydrochloride met celecoxib of placebo bij meer dan 1.500 patiënten met knieartrose. Clegg et al. zagen in de globale studiepoulatie na 24 weken behandeling voor kniepijn geen verschil tussen een behandeling met glucosamine, glucosamine in combinatie met chondroïtine of placebo. Een subanalyse bij de patiëntengroep met matig tot ernstige kniepijn toonde daarentegen aan dat de combinatie van glucosamine en chondroïtine wel doeltreffend is. Glucosamine in monotherapie gaf dit effect niet. Dergelijke subanalyses leveren echter minder robuuste resultaten aangezien ze gebaseerd zijn op een kleiner aantal studiepersonen, in dit geval slechts 22 % van de totale studiepoulatie.

3/ Vlad et al. voerden naar aanleiding van deze controversiële resultaten een andere **meta-analyse**⁽¹⁰⁾ van 15 glucosamine-studies uit en vonden ook een opmerkelijke variatie tussen de resultaten van de verschillende studies. De auteurs konden geen andere verklaring geven dan een probleem bij het "at random" indelen van de patiënten in de placebo- dan wel de glucosaminegroep; een probleem dat ook in de Cochrane review ter sprake komt. De auteurs berekenden dat het effect van glucosamine ten opzichte van placebo gemiddeld 0,35 [95% betrouwbaarheidsinterval 0.14 tot 0.56] was op een schaal waar 0,2 een klein effect is en 0,5 een gemiddeld effect. Na uitsluiting van de studies die door de industrie gesponsord werden, vonden de auteurs een gemiddeld effect van amper 0,05 tot 0,16. De gesponsorde studies (11 van de 15 studies) vertoonden een 8 maal groter effect van 0,47 tot 0,55. Wanneer men vergeleek hoeveel studies voldoende garantie boden op een correcte "at random" indeling, dan zagen de auteurs dat drie van de vier niet-gesponsorde studies hieraan voldeden, ten opzichte van slechts 2 van de 11 gesponsorde studies.

4/ Begin 2007 toonde de grote en goed opgezette **GUIDE studie**⁽¹¹⁾, gesponsord door Rottapharm, wel een statistisch significant voordeel aan voor glucosaminesulfaat ten opzichte van placebo, zowel voor parameters die de stramheid van de patiënt meten als voor pijnsensatie. Herrero-Beaumont et al. zagen er bij 39,6% van de 106 glucosamine-proefpersonen een significante verbetering ten opzichte van placebo ($p=0,032$ en $0,039$ voor respectievelijk de Lequesne- en de WOMAC-vragenlijst ten opzichte van placebo).

5/ In 2008 bracht het Britse **NICE** zijn **richtlijnen** uit voor de behandeling van osteoartritis⁽¹²⁾. Daarin vermelden ze dat de bewijslast voor glucosamine uit al deze studies moeilijk te vergelijken valt aangezien er verschillen zijn in de gebruikte producten (sulfaat- en HCl-zout), tussen de studiepogingen, de BMI van de patiënten en het bijkomend gebruik van analgetica tijdens de testen. Hun conclusie luidt

dat glucosaminesulfaat in één enkele dosis van 1500 mg per dag een klein voordeel biedt bij pijnsensatie ten opzichte van placebo. Voor het gebruik van glucosaminehydrochloride 500 mg driemaal daags is dit niet het geval. Ze raden de patiënt die dit middel wenst te proberen dan ook aan om voor het sulfaat-zout te kiezen en geen al te hoge verwachtingen te koesteren.

2.2 Enkele parameters die deze verschillen zouden kunnen verklaren

Veel factoren kunnen aan de basis liggen van de heterogene uitkomsten in de verschillende studies. Het meest opvallende is het gebruik van **2 verschillende glucosaminezouten** en dat een Cochrane review en de NICE richtlijnen suggereren dat een bepaalde glucosamineformulatie, gefabriceerd door Rottapharm (kristallijn glucosaminesulfaat), doeltreffender zou zijn dan de andere. De vraag rijst dan of beide zouten wel eenzelfde biologische beschikbaarheid kennen en dus bio-equivalent zijn. Wanneer beide zouten echter in de maag terechtkomen, waar een overmaat aan HCl aanwezig is, zullen ze onmiddellijk geïoniseerd worden tot glucosamine. Intuïtief accepteren we dan ook dat de zoutvorm zelf irrelevant moet zijn voor de absorptie. Testen wijzen dit ook uit⁽¹³⁾. Indien dit zo is, dan moet het verschil tussen beiden misschien gezocht worden op het niveau van de formulatie van de molecule en niet zozeer op het niveau van de zoutgroep zelf. Interessant genoeg werden de meest klinisch relevante resultaten in de GAIT-studie behaald met de combinatie glucosamine.HCl + chondroitinesulfaat, daar waar glucosamine.HCl in monotherapie niet doeltreffend bleek. Of dit kan verklaard worden door een grotere biologische beschikbaarheid als gevolg van de sulfaat-ionen, moet nog verder onderzocht worden⁽²⁹⁾. Een andere denkplaatse zou een verschil in absorptie van de 1 maal daagse toediening (1500 mg) van het Rottapharm preparaat kunnen zijn ten opzichte van een typisch 3 maal daagse toediening (3 maal 500 mg) in andere studies⁽¹⁰⁾. Er zijn immers aanwijzingen dat een voldoende hoge piekconcentratie in het bloed noodzakelijk is om doeltreffend te zijn⁽³⁰⁾. In dat opzicht lijkt een verlengde afgifte, zoals product 8 van

de vergelijkende studie op pagina 25, geen toegevoegde waarde te kennen.

Een tweede mogelijke verklaring voor de grote verschillen in doeltreffendheid zou de **kwaliteit** van de in de studies **gebruikte producten** kunnen zijn. Veruit de meeste glucosamine-preparaten zijn immers geen geneesmiddel en hoeven niet te voldoen aan de strenge eisen die daarmee gepaard gaan. Verderop in dit nummer blijkt dit voor de Belgische markt bij het merendeel van de niet-geneesmiddelen geen belemmering te zijn, maar dit is niet noodzakelijk het geval in de rest van de wereld. Zo zag een Canadese studie dat niet minder dan 13 van de 14 geteste formulaties substantieel lager (minder dan 80%) gedoseerd waren dan het label vermeldde⁽¹⁴⁾. Dit wijt men deels aan het feit dat glucosamine een onstabiele molecule is en deels aan het feit dat er fouten gebeuren bij het co-kristalliseren met KCl of NaCl (zie verder).

Ook de **kwaliteit van de studies** zelf kan een verklaring zijn. Zo zien zowel de Cochrane review als de meta-analyse van Vlad et al. de effectgrootte minderen indien enkel de studies werden genomen die voldoende garantie boden op een correcte "at random" verdeling van de patiënten in placebo dan wel glucosamine-groep. In een recente netwerk meta-analyse waarbij Wandel et al. de vergelijking maakten tussen 7 kwaliteitsvolle glucosamine-studies (als sulfaat of hydrochloride; 1,5 g per dag), is dit verschil echter veel minder uitgesproken⁽¹⁵⁾.

Ook **sponsoring vanuit de industrie** kan een bron van verwarring opleveren. Zo zien we dat het schijnbaar voordeel van glucosaminesulfaat vs. glucosamine.HCl voornamelijk blijkt uit gesponsorde studies, daar waar onafhankelijke studies negatief uitvallen, inclusief twee recente studies met glucosaminesulfaat^{(16), (17)}.

Zoals reeds eerder vermeld, berekenden Vlad et al. een acht maal hoger effect in de gesponsorde studies ten opzichte van deze die onafhankelijk zijn van de industrie. Hierbij moet wel vermeld worden dat de bewijskracht van sommige geïncludeerde onafhankelijke studies in twijfel wordt getrokken⁽¹⁸⁾ als gevolg van een niet

representatieve studiepopulatie⁽¹⁶⁾ of een ondergedoseerde glucosaminevorm⁽¹⁷⁾. Ook Wandel et al. bevestigen dit echter in hun netwerk meta-analyse: een 6 maal betere pijnstilling in de gesponsorde studies⁽¹⁵⁾. Maar ook bij dit cijfer dienen we voorzichtig te zijn aangezien 1 van de 3 opgenomen onafhankelijke studies keek naar het effect van glucosamine bij heupartrose in plaats van knieartrose⁽⁵⁾. Hoe dan ook betekent dit niet dat de gesponsorde studies minder kwaliteitsvol zouden zijn, maar ze houden wel een groter risico in op publicatiebias. Industrie gesponsorde studies rapporteren immers meer positieve effecten dan onafhankelijke studies^{(19), (20)}.

Als laatste factor, moeten we ook een zekere sceptische houding aannemen bij de **interpretatie van meta-analyses** indien de informatie niet volledig is. De onderliggende gedachte bij meta-analyses is dat men een robuuster resultaat kan bekomen door de data van verschillende studies te bundelen. Wanneer het geheel van beschikbare gegevens echter gekleurd is door bijvoorbeeld publicatiebias, dan zal een meta-analyse het effect bedrieglijk verhogen en robuuster maken daar waar ditzelfde effect zou verminderen of verdwijnen indien alle studies beschikbaar waren. In extreme gevallen, met enkel positieve resultaten, zou het gemeten klinische voordeel (daarom niet noodzakelijk de waarheid) enorm kunnen winnen aan kracht⁽³⁾. Het omgekeerde is vanzelfsprekend ook mogelijk: de resultaten van een goed uitgevoerde studie kunnen verwateren indien ze samengenomen worden met resultaten van minder rigoureuze uitgevoerde studies.

Wenst u ook te publiceren
in het Farmaceutisch
Tijdschrift?
Neem contact op met
Isabelle De Wulf, via
isabelle.dewulf@apb.be

3. Veiligheid

3.1 Ongewenste effecten en voorzorgsmaatregelen

De **ongewenste effecten** van glucosamine zijn doorgaans goedaardig en van voorbijgaande aard. Meest voorkomend (>1/100 tot <1/10) zijn hoofdpijn, vermoeidheid en gastro-intestinale problemen zoals misselijkheid, buikpijn, constipatie en diarree.

Om deze gastro-intestinale problemen zoveel mogelijk te voorkomen, kan men de patiënt aanraden het middel samen met voedsel in te nemen.

Wanneer men in de verschillende studies berekent hoeveel proefpersonen een ongewenst effect melden, zag Towheed et al. zelfs geen verschil tussen glucosamine en placebo (relatief risico 0,99; 95% CI 0.91 to 1.07)^[8]. Toch zijn er enkele patiëntengroepen waarbij men **extra voorzichtigheid** aan de dag moet leggen:

1/ Patiënten met een **allergie aan schaal en schelpdieren** dienen glucosamine te vermijden aangezien de molecule bekomen wordt uit vermalen schalen van crustacea^[21].

2/ Een verhoogde bloedsuikerspiegel bij patiënten met **diabetes mellitus** werd in verschillende studies gemeld. Een recente systematische review van de beschikbare literatuur^[22] vond 11 studies die het effect van glucosamine op het glucosemetabolisme onderzochten. Slechts vier van deze studies detecteerden daadwerkelijk een effect op de suikerspiegel. Twee studies bekeken specifiek het effect bij diabetische personen (samen 46 proefpersonen). Beiden zagen geen significant verschil tussen placebo en glucosamine. We kunnen zeer waarschijnlijk aannemen dat glucosamine het glucosemetabolisme niet sterk beïnvloedt. Een tweede recente review concludeert zelfs dat er geen effect te verwachten valt^[23]. Voor een definitieve conclusie moeten er echter bijkomende studies bij diabetespatiënten uitgevoerd worden. In afwachting vragen alle Belgische bijsluiters bij het begin van de behandeling een nauwkeurigere controle van de bloedsuikerspiegel bij patiënten met diabetes.

3/ Zuiver glucosaminesulfaat is zeer hygroscopisch en degradeert snel bij blootstelling aan vocht. Daarom wordt het neergeslagen met NaCl of KCl. Hierdoor neemt de patiënt bij de aanbevolen dagdosis van 1500 mg glucosaminesulfaat ook ongeveer 150 mg natrium of 260 mg kalium in. Soms wordt geopperd dat dit een probleem zou vormen bij patiënten met hart- of nierinsufficiëntie. Wanneer we deze hoeveelheden echter in perspectief zetten, stemt dit overeen met een snede volkoren brood (natrium) of een halve banaan (kalium). Patiënten op een kaliumarm dieet houden best rekening met deze waarden.

3.2 Interacties

Ook op het vlak van interacties scoort glucosamine relatief veilig. De enige relevante interactie werd gemeld bij een gelijktijdige behandeling met glucosamine en **orale anticoagulantia** (gemeld met warfarine, maar deze interactie valt ook te verwachten bij acenocoumarol en fenprocoumon). Een verhoogde bloedingsneiging valt hierbij niet uit te sluiten. In meerdere gevallen werden er verhoogde INR-waarden en bloedingen gemeld, ongeveer 4 weken na het starten van glucosamine^[1]. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend.

Maatregel: patiënten die Sintrom[®], Marcoumar[®] of Marevan[®] nemen, dienen geen glucosaminepreparaat als zelfzorggeneesmiddel te krijgen. Wanneer de behandeling met glucosamine volgens de arts noodzakelijk is, moeten de bloedstollingsparameters gedurende 4 weken bijzonder zorgvuldig gecontroleerd worden. De dosis van de orale anticoagulantia dienen eventueel aangepast te worden. Dit geldt eveneens bij dosisveranderingen en bij stopzetten van de behandeling van glucosamine^[1].

4. Risico-baten aanbevelingen en richtlijnen

In de praktijk kunnen gezondheidswerkers weet hebben van patiënten die blijkbaar een positief effect ondervinden van een behandeling met glucosamine, al dan niet in combinatie met chondroïtine. Dit effect is soms moeilijk te interpreteren, zoals dit trouwens ook het geval is voor de standaardbehandeling met analgetica en NSAID's die bij artrose eveneens slechts een beperkt effect kennen, maar de individuele patiënt significant kunnen helpen. Vermeldenswaardig hierbij is het grote placebo-effect dat bij de behandeling van osteoarthritis wordt vastgesteld: 60 % van de patiënten voelde zich beter met placebo in de GAIT-studie. In de GUIDE-studie was dit, afhankelijk van de voorgelegde vragenlijst, 20 tot 40 % en scoorde paracetamol zelfs niet significant beter dan placebo.

Daar glucosamine uiteindelijk een relatief veilige molecule is, oordeelt de Britse NICE richtlijn dat een patiënt die zich geholpen voelt met glucosamine minder zijn toevlucht zal zoeken tot andere medicatie met een groter risico op ongewenste effecten. Toch besluit de richtlijn dat uit de beschikbare gegevens blijkt dat glucosamine en chondroïtine niet voor voldoende klinisch voordeel zorgen op populatieniveau om het gebruik ervan binnen de ziekteverzekering (NHS) te rechtvaardigen⁽¹²⁾.

De Australische⁽²⁴⁾ en Canadese⁽²⁵⁾ gezondheidsautoriteiten, evenals het Nederlandse Huisarts Genootschap (NHG standaarden⁽²⁶⁾), oordelen nog strenger en zien geen reden om deze middelen te adviseren aan patiënten met artrose. De Nederlandse CBO richtlijnen komen, op grond van hetzelfde literatuuronderzoek, tot een minder terughoudend advies. Zo bevelen deze aan om glucosamine gedurende drie maanden te gebruiken en het daarna verder in te nemen indien de patiënt verlichting van de klachten ervaart⁽²⁾.

Oarsi, een mondiale organisatie van wetenschappers rond artrose, publiceerde in 2008 haar aanbevelingen waarin zij stelt dat glucosamine en/of

chondroïtine symptomatische verlichting van de pijn kunnen brengen bij knieartrose. Glucosaminesulfaat zou bovendien genezend kunnen werken⁽²⁷⁾. In 2010 bracht de organisatie echter een update uit van haar richtlijnen. Daarbij zagen ze de doeltreffendheid van glucosamine dalen en waarschuwden ze voor een steeds groter wordend bewijs voor publicatiebias. Uiteindelijk raden ze aan om de therapie te staken indien er na 6 maand geen verlichting optreedt⁽⁴⁾.

5. Houding van de apotheker t.o.v. glucosamine

Wanneer we rekening houden met de huidige stand van zaken rond de doeltreffendheid van glucosamine, kan men niet anders dan een zekere terughoudendheid aan de dag te leggen. Er zijn weliswaar studies en richtlijnen die het gebruik ervan rechtvaardigen, maar een onomstotelijk bewijs van de doeltreffendheid is er zeker niet.

1/ De apotheker kan patiënten die de molecule toch een kans willen geven een **realistische verwachting** bijbrengen door er op te wijzen:

- dat een mogelijk voordeel zich niet bij iedereen manifesteert;
- dat dit waarschijnlijk pas na enkele weken merkbaar zal zijn;
- en dat de therapie best gestaakt kan worden indien er na drie maanden nog geen symptomatische verlichting optreedt.

Om deze symptomatische verlichting objectief te beoordelen, kan de patiënt best dezelfde criteria toepassen als deze die in de studies gehanteerd worden. De keuze valt dan op de Lequesne-scorelijst aangezien deze voor knieartrose in beide landstalen gevalideerd werd (zie figuur 3 pag. 20).

2/ Bij de keuze van het product gaat de voorkeur idealiter uit naar een geneesmiddel. Momenteel zijn er drie specialiteiten op de Belgische markt: Dolenio® en Donacom® in een 1 maal daagse toediening van 1500 mg glucosaminesulfaat en Glucosamine Pharmanord® als capsule van 500 mg

Figuur 3 - Vragenlijst voor de symptomatische evaluatie bij knieartrose (Lequesne-index)

Pijn of onbehagen		
Tijdens nachtelijke bedrust		
• Niet of niet-significant	0	
• Alleen bij bewegen of in een bepaalde positie	1	
• In rust	2	
Ochtendstijfheid of regressieve pijn na opstaan		
• 1 minuut of minder	0	
• Meer dan 1 minuut, minder dan 15 minuten	1	
• 15 minuten of meer	2	
Na 30 minuten staan		
• Nee	0	
• Ja	1	
Met lopen		
• Niet of niet-significant	0	
• Alleen na het lopen van enige afstand	1	
• Snel na starten van lopen en toenemend na enige tijd lopen	2	
• Na start van het lopen, niet toenemend	1	
Na lange tijd zitten (2uur)		
• Nee	0	
• Ja	1	
Maximaal te lopen afstand (met/zonder pijn)		
• Onbeperkt	0	
• Meer dan 1 km, maar beperkt	1	
• Ongeveer 1 km (in ongeveer 15 min.)	2	
• Tussen 500-900m (in ongeveer 8-15min.)	3	
• Tussen 300-500 m	4	
• Tussen 100-300m	5	
• Minder dan 100m	6	
• Loopt met 1 stok of kruk	1	
• Loopt met 2 stokken of krukken	2	
Activiteiten dagelijks leven		
0: zonder problemen 0,5: met enige problemen 1: met matige problemen 1,5: met veel problemen 2: niet in staat		
• In staat om trap op te lopen	0-2	
• In staat om trap af te lopen	0-2	
• In staat om te hurken / buigen van knieën	0-2	
• In staat om te lopen op oneffen grond	0-2	
TOTAAL	
Interpretatie:		
≥ 14 = extreem grote beperking	11-13 = zeer grote beperking	8-10 = grote beperkingen
5-7 = matige beperkingen	1-4 = geringe / kleine beperkingen	

glucosaminesulfaat. Van deze laatste specialiteit moet men drie capsules per dag nemen, ofwel verspreid over de dag ofwel tegelijkertijd. Uit de vergelijkende studie verder in dit nummer, blijkt de meerderheid van de niet-geneesmiddelen echter ook conform

te scoren. Glucosaminesulfaat is tevens beschikbaar als vergunde grondstof. Een voldoende hoge dagelijkse dosis glucosamine zou in ieder geval nodig zijn. Daarom dient de apotheker steeds te controleren hoeveel glucosamine een dosis effectief bevat. Zeker bij de sulfaat-zouten is dit van belang aangezien het stabiliserende KCl of NaCl ongeveer 30 % van het totale gewicht uitmaakt. 1500 mg glucosaminesulfaat.2KCl bevat met andere woorden slechts 1130 mg glucosaminesulfaat. Een product dat deze hoeveelheid op zijn etiket attesteert, kan weliswaar conform scoren vanuit analytisch standpunt, maar bevat te weinig glucosamine vanuit therapeutisch standpunt. Tabel 4 in de vergelijkende studie op pagina 28 geeft reeds een overzicht van de effectieve inhoud voor 15 preparaten op de Belgische markt.

Naast de zorg voor de kwaliteit van het product en een adequate dosis, speelt ook de zorg voor therapietrouw een rol bij de keuze van het product. Daarom kan de apotheker beter een product verkieszen dat 1 maal daags wordt ingenomen. Bovendien lijkt enkel dit dosisregime doeltreffend⁽¹¹⁾.

3/ Voor patiënten die reeds geruime tijd een glucosaminepreparaat nemen, lijkt een **actieve bevraging naar de tevredenheid** gepast. Hierbij peilt de apotheker naar doeltreffendheid en eventuele bijwerkingen. Indien hieruit blijkt dat de individuele patiënt geen voordeel lijkt te ondervinden of het persoonlijke risico-baten profiel van het preparaat voor deze patiënt niet gunstig uitvalt, kan men beter aanraden om enkel de conventionele therapie verder te zetten (zie Tabel 2).

Tabel 2 - Aanpak van (knie)artrose in de apotheek ^(2,26)

Artrose in de apotheek

Vraag naar:

- pijn. Let op lokalisatie (spier/gewricht), tijdsverloop (meer dan 1 week), eventuele zwelling van het gewricht;
- ochtendstijfheid (niet langer dan een half uur) en startpijn;
- omstandigheden die de pijn verergeren (bewegen, trappen nemen of sporten) of juist verminderen (rust);
- belemmeringen in het dagelijks leven;
- relatie met beroepswerkzaamheden;
- knieklachten of knietrauma in het verleden;
- leeftijd ouder dan 50 jaar;
- geen verhoogde temperatuur van het kniegewricht.

Adviseer:

- een actieve levensstijl (ten minste een half uur per dag matig intensief bewegen) en zo nodig gewichtsreductie.
- pijnbestrijding:
 - eerste keuze: paracetamol voor een periode van twee weken;
 - tweede keuze: oraal NSAID*;
 - eventueel: NSAID's op de huid (kortdurend effectief).

* Wees terughoudend met NSAID's bij patiënten:

- ouder dan 70 jaar;
- met een verminderde nierfunctie;
- hypertensie, hartfalen;
- die antistolling gebruiken;
- die in het verleden reeds een maagulcus doormaakten.

Bij een tussentijdse verergering of als met niet-medicamenteuze maatregelen en analgetica onvoldoende pijnvermindering wordt bereikt, kan een intra-articulaire injectie met een corticosteroid worden overwogen. Leg aan de patiënt uit dat het effect op de pijn 1 tot 4 weken kan aanhouden en waarschijnlijk groter is bij (tijdelijke) ontlasting van het gewricht. Ook intra-articulaire injecties met hyaluronzuur kunnen op de korte termijn enige vermindering van pijn en verbetering van functie geven. Leg aan de patiënt uit dat de langetermijneffecten onvoldoende onderzocht zijn en de injecties, die meerdere malen gegeven moeten worden met intervallen van enkele weken, duur zijn.

Tabel 3 - Samenvatting voor het gebruik van glucosamine

Welke patiënten komen in aanmerking voor glucosamine?	Knieartrose
Waar dient men op te letten?	Anticoagulantia, diabetespatiënten, allergie aan schaaldieren
Welke dosis?	1500 mg glucosaminesulfaat, 1 maal daags
Wanneer stopt men de behandeling?	Indien geen beterschap optreedt na drie maanden

6. Conclusie

Indien glucosamine een klinisch voordeel biedt bij knieartrose, dan is dit zeker niet het geval voor alle patiënten. Bovendien lijkt enkel het sulfaat-zout een zekere doeltreffendheid te kunnen voorleggen. Ook met dit zout van de molecule zijn er echter nog twijfels over de integriteit van verschillende ondersteunende studies die zijn doeltreffendheid aantonen. Bovendien daalt het gunstig effect van glucosaminesulfaat in de recentere studies. De klinische relevantie ervan lijkt daarom beperkt.

Het is uitkijken naar de resultaten van een nieuwe, onafhankelijke studie met glucosaminesulfaat 1500 mg 1 maal daags (LEGS studie, 600 proefpersonen^[28]). De resultaten ervan zouden zeer kortelings bekend moeten worden en brengen hopelijk uitsluitel. Tot zolang lijkt het aangewezen om patiënten die een therapie met glucosamine willen proberen, aan te zetten tot zelfevaluatie na een drietal maanden.

Correspondentie

Apr. J. Maesschalck, Dienst Wetenschappelijke Projecten CDSP-CWOA, APB

joris.maesschalck@apb.be

Referenties

1. Delphi Care databank
2. Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. CBO richtlijn 2007. Geconsulteerd op 1/04/2012; beschikbaar op: <http://www.diliguide.nl/document/3133/file/pdf>
3. Block et al. The effect of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed? *Osteoarthritis and cartilage* 2010;18:5-11
4. Zhang et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18:476-499. Beschikbaar op: http://www.oarsi.org/pdfs/part_III_changes_in_evidence2010.pdf
5. Rozendaal et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;148(4):268-77. Beschikbaar op: http://www.annals.org/site/collections/rct_pdf/0000605-200802190-00005.pdf
6. Wilkens et al. Effect of glucosamine op Pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis. A randomized trial. *JAMA* 2010;304(1):45-51
7. American college of rheumatology. WOMAC general description. Geconsulteerd op 5/4/2012. Beschikbaar op: <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/clinicianresearchers/outcomes-instrumentation/WOMAC.asp#womac11>
8. Towheed T et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2. beschikbaar op: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/clsystrev/articles/CD002946/frame.html>

9. Clegg D et al. Glucosamine, chondroitin sulphate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *New Engl J Med* 2006; 354:795-808 beschikbaar op: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa052771>
10. Vlad S, et al. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis & Rheum* 2007; 56:2267-2277. Beschikbaar op: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22728/pdf>
11. Herrero-Beaumont 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 & rheumatism* 2007;56(2): 555-567. Beschikbaar op <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22371/pdf>
12. Osteoarthritis. National clinical guideline for care and management in adults. NICE guideline 2008. Geconsulteerd op 10/04/2012. Beschikbaar op: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11926/39720/39720.pdf>
13. Aghazadeh habashi et al. The glucosamine controversy ; a pharmacokinetic issue. *J. pharm pharmaceut sci.* 2011 :14(2) :264-273
14. Russel et al. Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products *J rheumatol* 2002; 29 (11):2407-9
15. Wandel et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675. Beschikbaar op : http://www.bmj.com/highwire/filestream/392708/field_highwire_article_pdf/0.pdf
16. Rindone JP, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 2000;172:91-4.; enkel abstract beschikbaar
17. Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Canvin J, Robinson DB, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 51:738-45. beschikbaar op: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20697/pdf>
18. Reginster. The Efficacy of Glucosamine Sulfate in Osteoarthritis: Financial and Nonfinancial Conflict of Interest. editorial in *Arthritis and rheumatism* 2007;56(7):2105-2110. Beschikbaar op: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22852/pdf>
19. Moynihan Ray. It's time to rebuild the evidence base. *BMJ* 2011;342:d3004. Beschikbaar op: <http://www.bmj.com.gateway.iscientia.net/content/342/bmj.d3004>
20. Lexchin et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review *bmj.com* 2003;326:1167 . beschikbaar op: http://www.bmj.com/highwire/filestream/359033/field_highwire_article_pdf/0.pdf
21. Current Problems in Pharmacovigilance. 2006 vol 31. Beschikbaar op : <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con2023860.pdf>
22. Dostrovsky et al. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011;19(4):375-80.
23. Simon et al. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Rev* 2011;27:14-27
24. Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis. 2009. The Royal Australian College of General Practitioners, NHMRC guideline. Geconsulteerd op 10/04/2012. Beschikbaar op: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp117-hip-knee-osteoarthritis.pdf?q=publications/synopses/_files/cp117-hip-knee-osteoarthritis.pdf
25. Osteoarthritis in Peripheral Joints – Diagnosis and Treatment. 2008. British Columbia Medical Association guideline. Geconsulteerd op: 10/04/2012. Beschikbaar op: <http://www.bcguidelines.ca/pdf/oa.pdf>
26. Belo et al. NHG-Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen (Eerste herziening) *Huisarts Wet* 2008;51(5):229-40. Beschikbaar op: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/M67_std.htm#N66976
27. Zhang et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16:137-162. Beschikbaar op : http://www.oarsi.org/pdfs/part_II_OARSI_recommendations_for_management_of_hipknee_OA_2007.pdf
28. The Long-term Evaluation of Glucosamine Sulphate Study (LEGS). Inschrijving op clinical trials. Beschikbaar op: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00513422>
29. Reginster et al. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol. Int.* "Online first" 30 maart 2012. Beschikbaar op: <http://www.springerlink.com/content/4773786226231373/fulltext.pdf>
30. Altman R. glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2009;2(4):359-371