

Tác dụng của glucosamine, chondroitin, hoặc giả dược trên bệnh nhân thoái khớp háng hoặc đầu gối: phân tích tổng hợp (meta-analysis)

Simon Wandel, research fellow,^{1,2} Peter Juni, professor and head of division,^{1,2} Britta Tendal, research fellow,³ Eveline Nuesch, research fellow,^{1,2} PeterM Villiger, director,⁴ Nicky J Welton, senior research fellow,⁵ Stephan Reichenbach, senior research fellow,^{1,4} Sven Trelle, senior research fellow^{1,2}

¹Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland

²CTU Bern, Bern University Hospital, Switzerland

³Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

⁴Department of Rheumatology, Clinical Immunology, and Allergology, Bern University Hospital, Switzerland

⁵Academic Unit of Primary Health Care, Department of Community Based Medicine, University of Bristol, Bristol, United Kingdom

Correspondence to: P Juni, Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland
juni@ispm.unibe.ch

Cite this as: BMJ 2010;341:c4675
doi:10.1136/bmj.c4675

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng của glucosamine, chondroitin, dạng đơn chất hoặc kết hợp trong điều trị đau khớp và diễn biến bệnh lý trên Xquang ở bệnh nhân thoái khớp háng hoặc khớp gối.

Thiết kế nghiên cứu: Phân tích tổng hợp. Các kết quả được phân tích tổng hợp tại các thời điểm khác theo mô hình Bayesian so sánh kết quả trực tiếp tại các thử nghiệm lâm sàng đồng thời kết hợp với các bằng chứng gián tiếp từ các thử nghiệm lâm sàng khác.

Kết quả được đánh giá chính là cường độ đau tiếp theo là đánh giá sự thay đổi về độ giãn tối thiểu của khớp. Sự thay đổi tối thiểu có ý nghĩa lâm sàng được ấn định là -0,9cm so với 10cm trong phép đo với thước bằng mắt thường.

Nguồn số liệu: cơ sở dữ liệu điện tử và biên bản các buổi hội thảo từ khi bắt đầu nghiên cứu cho đến tháng 6/2009, liên hệ với các chuyên gia, các trang web có liên quan.

Tiêu chuẩn chọn nghiên cứu: các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng qui mô lớn trên 200 bệnh nhân thoái khớp gối hoặc khớp háng so sánh glucosamine, chondroitin, hoặc dạng kết hợp của hai hoạt chất giả dược hoặc so sánh trực tiếp hai chất với nhau.

Kết quả: kết quả từ 10 thử nghiệm lâm sàng gồm 3803 bệnh nhân cho thấy sự khác biệt về mức độ đau trên thang điểm 10cm so với giả dược là -0,4 cm (độ tin cậy 95% từ -0,7 đến 0,1 cm) đối với glucosamine, -0,3 cm (-0,7 đến 0,0 cm) đối với chondroitin và -0,5 cm (-0,9 đến 0,0 cm) cho dạng kết hợp cả 2 chất với khoảng tin cậy 95%. Những thử nghiệm độc lập cho thấy tác dụng ít hơn các thí nghiệm được tài trợ có tính thương mại (P = 0,02 với sự tương tác). Sự khác biệt trong những thay đổi về độ giãn tối thiểu của khớp đều được ghi lại, với khoảng tin cậy 95% đi qua mốc không.

Kết luận: So với giả dược, glucosamine, chondroitin, và dạng kết hợp của chúng không có tác dụng giảm đau khớp hoặc có tác dụng làm giảm

độ hẹp khe khớp. Các nhà hoạch định chính sách về y tế và bảo hiểm y tế không nên chi trả các chi phí cho các chế phẩm này, không nên khuyến khích việc kê đơn mới cho bệnh nhân để điều trị bằng các chế phẩm này.

TỔNG QUAN

Thoái khớp háng hay khớp gối là tình trạng mãn tính chủ yếu được điều trị bằng các thuốc giảm đau và các thuốc chống viêm non-steroid, nhưng các loại thuốc này có thể gây tác dụng phụ nghiêm trọng trên tiêu hóa và tim mạch đặc biệt là sử dụng lâu dài. Do đó các nhà nghiên cứu thường mong muốn tìm ra các thuốc làm thay đổi các tác nhân gây bệnh không chỉ giảm đau mà còn làm chậm quá trình tiến triển của bệnh. Chính vì vậy, các thành phần sụn chondroitin và glucosamin ngày càng được khuyến cáo nhiều trong hướng dẫn kê đơn điều trị và được sử dụng cho bệnh nhân dưới dạng không kê đơn nhằm làm thay đổi các biểu hiện lâm sàng cũng như các diễn biến trên Xquang trên toàn thế giới trong suốt 10 năm qua.

Doanh thu toàn cầu của chế phẩm glucosamine dưới dạng thực phẩm chức năng đạt gần 2 tỉ USD (1,3 tỉ bảng Anh, 0,8 tỉ EURO) trong năm 2008, tăng khoảng 60% so với năm 2003, dự báo tiếp tục tăng trưởng tới năm 2013 đạt 2,3 tỉ USD.

Việc uống các thành phần sụn ở bệnh nhân thoái khớp được cho là để bù đắp sự mất sụn khớp bị ảnh hưởng rõ ràng trong các khớp tổn thương. Chondroitin là một đại phân tử dạng gel rất ưa nước hình thành nên polysaccharide. Phần hydrocolloid của nó truyền tải nhiều các kháng nén của sụn. Glucosamine là đường amino đó là một khối xây dựng cho các glycosaminoglycans là một phần của cấu trúc của sụn. Bổ sung chondroitin và glucosamin qua đường thức ăn thì được hấp thu ở ruột một phần và người ta cho rằng nó có thể được đưa đến khớp.

Kết quả từ các thử nghiệm ngẫu nhiên về hiệu quả của chondroitin và glucosamin là không đồng

thuận. Thử nghiệm có tác dụng lớn về giảm đau trên khớp thường bị cản trở bởi chất lượng nghiên cứu hạn chế và cỡ mẫu nhỏ, trong khi thí nghiệm có phương pháp tốt thì lại thấy chỉ có ít hoặc không có tác dụng.

Phương pháp tiếp cận theo hướng meta mạng Bayesian phân tích cho phép phân tích, thống nhất chặt chẽ của các dữ liệu ghi nhận tại nhiều thời điểm trong các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh với một trong các chế phẩm với giả dược hoặc so sánh 2 chế phẩm này với nhau.

Các phương pháp tiếp cận hoàn toàn ngẫu nhiên, dựa vào các mối tương quan của nhiều quan sát được lặp lại trong cùng một thử nghiệm và cho phép ước tính tác dụng tương đối của các chế phẩm khác nhau và dạng kết hợp của chúng. Chúng tôi thực hiện một đánh giá có hệ thống với mạng lưới phân tích meta-bao gồm cả dữ liệu từ các thử nghiệm lớn về phương pháp ngẫu nhiên tại nhiều thời điểm để xác định hiệu quả của các chế phẩm trên giảm đau khớp và cả tiến triển Xquang của bệnh.

PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu tài liệu

Chúng tôi tìm kiếm trong Cochrane Controlled Trials Register, Medline, Embase, and CINAHL (từ khi thành lập đến tháng 6 năm 2010) bằng cách sử dụng một sự kết hợp của từ khoá và văn bản liên quan đến thoái khớp, chúng được kết hợp với những cái tên dưới dạng hoạt chất hoặc tên thương mại của sản phẩm cùng với việc đánh giá tính thực tiễn của các thí nghiệm lâm sàng. Chúng tôi cũng lấy báo cáo trích dẫn các bài báo liên quan thông qua Chỉ số Trích dẫn Khoa học (1981-2008). Ngoài ra, chúng tôi tự tìm kiếm tài liệu hội thảo và sách giáo khoa, sàng lọc danh sách tham khảo của tất cả các tài liệu nhận được và các chuyên gia có hợp đồng.

Nghiên cứu lựa chọn

Chúng tôi lựa chọn các thử nghiệm ngẫu nhiên với trung bình ít nhất 100 bệnh nhân thoái khớp gối, háng hoặc cánh tay. Thử nghiệm so sánh chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, glucosamine hydrochloride, hoặc sự kết hợp của cả hai với giả dược hoặc so sánh trực tiếp 2 hoạt chất này với nhau. Cỡ mẫu 2x100 bệnh nhân sẽ có lực mẫu trên 80% với khả năng phát hiện tác dụng của trên khớp từ nhỏ đến trung bình của -0,40, $P = 0,05$ hai phía với sự khác biệt 1cm trên thang trực quan 10cm khi so sánh nhóm can thiệp và nhóm chứng. Hai trong số bốn nhận xét (BT, EN, SR, ST) đánh giá độc lập xem xét khả năng phù hợp của các nghiên cứu được lựa chọn. Loại trừ các nhánh của thí nghiệm có liều thấp hơn liều điều trị (<800 mg/ngày đối với chondroitin và <1.500 mg/ngày

đối với glucosamine, tuân thủ theo liều lượng khuyến cáo ở châu Âu). Những bất đồng được bàn bạc và đi đến nhất trí trước khi lựa chọn.

Các biến được lựa chọn để đánh giá kết quả

Các biến chính được lựa chọn để đánh giá hiệu quả chính là cường độ đau tăng được đánh giá vào bất kỳ thời điểm nào trong 9 lần tái khám, bệnh nhân được tái khám 3 tháng/lần (3 tháng, 6, 9, 12, 15, 18, 21 tháng, và 22 tháng trở lên). Nếu bệnh nhân xuất hiện đau từ 2 lần trở lên chúng tôi sẽ lấy số liệu của lần tái khám ngay trước đó cho tới thời điểm thăm khám cuối cùng là 22 tháng hoặc sau 22 tháng. Khi bất cứ bài báo nào công bố số liệu có đau trên 1 lần chúng tôi xếp vào nhóm được mô tả trước đó có liên quan đến biến kết quả và đưa ra các số liệu về kết quả là cao nhất trong danh sách được liệt kê. Sử dụng thang điểm đau quốc tế đánh giá đau khi đi lại và thang điểm của trường Đại học Western Ontario và McMaster WOMAC đánh giá đau trong thoái khớp bao gồm và các mục chi tiết đánh giá về biểu hiện đau. Nếu một thí nghiệm lâm sàng sử dụng cả 2 loại thang điểm như thang điểm đau toàn cầu và thang điểm WOMAC thì chúng tôi chỉ lấy các dữ liệu của thang điểm đau toàn cầu. Các biến phụ là sự thay đổi khe khớp tối thiểu trên Xquang khi so sánh thời điểm bắt đầu và kết thúc điều trị, số bệnh nhân ngừng tham gia hoặc bỏ cuộc do tác dụng phụ và số bệnh nhân có xuất hiện các tác dụng phụ của thuốc.

Đánh giá chất lượng

Hai trong số bốn nhận xét độc lập đánh giá sự phân bố, việc làm mù trong các thử nghiệm và tính đầy đủ của các phân tích.

Việc làm mù trong tuyển lựa và điều trị được coi là đảm bảo chất lượng nếu các nghiên cứu viên có trách nhiệm tuyển chọn bệnh nhân không biết bệnh nhân sẽ được phân bổ vào nhóm nào, nhận điều trị nào (ngẫu nhiên, mù, đánh số tuần tự, các gói thuốc được mã hóa, vv.). Bất kỳ thủ tục dựa trên các dự đoán của các trình tự cấp phát và cố gắng để có thể nhận ra các phân bổ điều trị bệnh nhân như phong bì có thể đọc được do không đục, được xem là không đảm bảo chất lượng. Chúng tôi lấy số lượng bệnh nhân ngẫu nhiên ban đầu và số lượng bệnh nhân đã phân tích cho mỗi nhóm tại mỗi điểm thời gian để phân biệt giữa các thử nghiệm đó đã bao gồm tất cả các bệnh nhân ngẫu nhiên trong phân tích (nhằm để điều trị) và không bao gồm trong thử nghiệm.

Cuối cùng, chúng tôi xác định việc chuẩn bị thử nghiệm đã trải qua kiểm soát chất lượng, có nghĩa là nếu một trong các khâu kiểm chuẩn của chế phẩm chính thức được phê duyệt đã được sử dụng hoặc phân tích được phòng thí nghiệm khẳng định chất lượng các chế phẩm. Những bất đồng đã được

giải quyết bởi sự đồng thuận.

Thu thập dữ liệu

Hai trong số bốn nhận xét sử dụng một hình thức tiêu chuẩn để chia thành hai bản dữ liệu về tình trạng sản xuất, thiết kế thử nghiệm, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân, phác đồ điều trị, các biến kết quả, và kinh phí. Kết quả trên tác dụng giảm đau, giảm độ giãn khe khớp, và các tác dụng phụ được đề cập đến bởi một người nhận xét (ST) và kiểm tra chéo bằng cách khác (PJ). Khi cần thiết, trung bình sự phân bố được lấy xấp xỉ từ con số trong báo cáo.

Phân tích thống kê

Chúng tôi sử dụng công thức Bayesian mở rộng, đa biến, phân cấp hiệu ứng ngẫu nhiên các mô hình để so sánh với nhiều pha xử lý thông tin tối thiểu phân phối trước. Hoàn toàn bảo tồn sự so sánh của phương pháp điều trị ngẫu nhiên trong mỗi thử nghiệm, trong khi kết hợp tất cả những so sánh giữa phương pháp điều trị có sẵn và so sánh đa biến trong một thử nghiệm khi có nhiều hơn hai phương thức điều trị. Đối với các phân tích của các kích cỡ ảnh hưởng trên tác dụng giảm đau, những mô hình có hiệu ứng ngẫu nhiên ở mức độ thử nghiệm và các điểm thời gian khác nhau. Nó dựa trên tương quan của dữ liệu kết quả báo cáo tại thời điểm khác nhau trong thử nghiệm và cho phép lập ước tính phương sai của hiệu quả điều trị giữa các thử nghiệm (t_2).

Tác dụng của việc chọn cỡ mẫu được tính bằng cách chia sự khác biệt về giá trị trung bình giữa các nhóm điều trị theo đơn vị thời gian với độ lệch chuẩn (SD) quan sát thấy trên tất cả các thời điểm trong một thí nghiệm.

Nếu SD không được cung cấp, chúng tôi tính toán chúng từ các lỗi chuẩn (SE) hoặc khoảng tin cậy như mô tả ở trong bài. Một kết quả ảnh hưởng -0,20 đơn vị SD cho thấy một sự đan xen trong phân bố của thang điểm đau báo cáo trong nhóm thử nghiệm với thang điểm đau ở nhóm giả dược với độ tin cậy 85% và có thể được coi là một sự khác biệt nhỏ giữa các nhóm can thiệp và kiểm soát. Kết quả tác dụng -0,50 cho thấy một sự đan xen trong khoảng 67% và có thể được coi là một sự khác biệt vừa phải, trong khi -0,80 cho thấy sự đan xen là 53% và được xem là một sự khác biệt lớn.

Để cho phép giải thích trực quan của các hiệu ứng, chúng ta lại chuyển đổi kích thước ảnh hưởng đến sự khác biệt trên một thang trực quan tương tự dài khoảng 10cm trên cơ sở gộp SD chung là 2,5 cm được tìm thấy trong các thử nghiệm thoái khớp quy mô lớn mà đánh giá đau trên một thang trực quan tương tự dài khoảng 10cm. Chúng tôi ấn định sẵn một sự khác biệt lâm sàng quan trọng tối thiểu 0,37 SD, tương ứng với 0,9 cm trên một thang trực quan

tương tự dài khoảng 10cm. Điều này đã được dựa trên sự khác biệt lâm sàng quan trọng trung bình tối thiểu trong các nghiên cứu gần đây ở bệnh nhân thoái khớp. Khi phân tích những thay đổi của khe khớp trên X quang bao gồm thời gian, mô hình sử dụng cho các kết quả này chỉ bao gồm có một hiệu ứng ngẫu nhiên ở mức độ thử nghiệm. Để đạt được so sánh các tác dụng trên độ giãn của khe khớp và về tác dụng giảm đau và phân biệt giữa hiệu quả điều trị nhỏ, vừa và lớn, chúng tôi sử dụng sự khác biệt về độ giãn khe khớp để đánh giá hiệu quả điều trị, phân chia các ước tính gộp bằng mm, gộp SD là 1,2 mm được tìm thấy trong các thử nghiệm được lựa chọn.

Bất cứ khi nào có thể, chúng tôi sử dụng kết quả phân tích mục tiêu điều trị bao gồm tất cả các bệnh nhân được tuyển lựa ngẫu nhiên. Hiệu quả điều trị được ước tính dựa vào trung vị của phân bố. Không có hiệu quả điều trị cũng có vai trò quan trọng vì chính nghiên cứu đã chỉ ra điều đó. Khoảng tin cậy tương ứng 95% ước tính từ 2.5 đến 97.5 trong phân bố sau.

Chúng tôi sử dụng Stata (Phần mềm thống kê Stata10; STATA-Corp LP 2005, College Station, TX) và WinBUGS (phiên bản 1.4; 2007 MRCBiostatisticsUnit, Cambridge, Vương quốc Anh) cho tất cả các phân tích.

KẾT QUẢ

Trong số 58 nghiên cứu có đáp ứng đủ điều kiện, 12 nghiên cứu mô tả 10 thử nghiệm lâm sàng đáp ứng tiêu chuẩn chọn lựa của chúng tôi và được đưa vào phân tích meta.

Tất cả các thử nghiệm được công bố đầy đủ trên các tạp chí khoa học. Đối với một thử nghiệm mà công bố hai bài báo thì các dữ liệu được công bố thêm sẽ được cung cấp dữ liệu trên phần mềm riêng.

Đặc điểm của các nghiên cứu

Trong 10 thử nghiệm ngẫu nhiên đã được chọn lựa với tổng số 3.803 bệnh nhân hoặc dùng các thuốc can thiệp hoặc giả dược.

Hình 1 cho thấy cấu trúc so sánh mạng lưới.

Năm thử nghiệm (1104 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên) so sánh glucosamine sulphate với giả dược. Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược (205 bệnh nhân), các nhà điều tra đã buột phải thay đổi từ glucosamine sulphate sang glucosamine hydrochloride sau khi 80% số bệnh nhân đã được điều trị bằng glucosamine sulphate bởi vì các nhà sản xuất của glucosamine sulphate từ chối cung cấp loại phù hợp với giả dược. Ba thử nghiệm (1.229 bệnh nhân) so sánh chondroitin sulfate với giả dược, và một thử nghiệm (1.265 bệnh nhân) so sánh hydrochloride glucosamine, chondroitin sulfate, và dạng kết hợp của chúng với

Bảng 1 | Đặc điểm lâm sàng của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của Glucosamin hoặc Chondroitin trên bệnh nhân thoái khớp háng hoặc khớp gối

Nghiên cứu	Chế phẩm được kiểm tra chất lượng	Thời gian điều trị (tuần)	Sự rõ ràng của chỉ định	PP mù đôi có hiệu quả	Phân tích dựa trên mục tiêu điều trị	Tuổi trung bình (năm)	% nữ	TG xuất hiện triệu chứng (năm)	Khớp bị tổn thương	Đánh giá tác dụng giảm đau	Nguồn kinh phí	Thời gian nghiên cứu
Glucosamine - Giả dược												
Noack 1994 ³³	Có	1-4	Không rõ ràng	Có	Không	NA	NA	≥ 0.5	gối	Lequesne	Rottapharm	1
Reginster 2001 ³⁴	Có	1-156	Không rõ ràng	Không rõ ràng	Có	66	76	7.8	gối	WOMAC pain subscale	Rottapharm	36
Pavelka 2002 ³⁵	Có	1-156	Có	Có	Có	62	78	10.6	gối	Lequesne	Rottapharm	3.6,(...),36
McAlindon 2004 ³⁶	Có	1-12	Có	Có	Có	61	64	NA	gối	NLM and Arthritis Foundation	Rottapharm	3
Herrero-Beaumont 2007 ³⁹	Có	1-26	Có	Có	Không	64	86	10.4	gối	Lequesne	Rottapharm	3.6
Rozendaal 2008 ⁴¹	Không rõ ràng	1-156	Không rõ ràng	Không rõ ràng	Có	66	76	7.8	gối	WOMAC pain subscale	Rottapharm	36
Chondroitin - Giả dược												
Michel 2005 ³⁷	Có	1-103	Không rõ ràng	Có	Có	63	52	NA	gối	WOMAC pain subscale	IBSA	24
Mazières 2007 ³⁸	Không rõ ràng	1-26	Không rõ ràng	Có	Không rõ ràng	61	62	NA	gối hoặc háng	Painonactivity	Pierre Fabre	3,6,9
Kahan 2009 ⁴³	Có	1-132	Có	Có	Có	62	68	6.5	gối	Global pain	IBSA	3.6,(...),24
Glucosamine - Chondroitin, Glucosamine - Chondroitin dạng kết hợp, Giả dược												
Clegg 2006 ¹³	Có	1-24	Có	Có	Có	58	27	9.6	gối	WOMAC pain subscale	NIH	6

NA=not available; NIH=US National Institute of Health; NLM=US National Library of Medicine.
*Thời gian >3 năm cho hơn 1 nửa bệnh nhân.

giả dược. Bảng 1 và 2 cho thấy các đặc điểm của các thử nghiệm.

Sáu thử nghiệm được mô tả đầy đủ có làm mù, chín thử nghiệm có làm mù trong khâu tuyển chọn và phân bổ điều trị của bệnh nhân, và trong một thử nghiệm thì khâu này không rõ ràng. Bảy thử nghiệm thực hiện phân tích nhằm vào điều trị. Tám thử nghiệm bao gồm những bệnh nhân chỉ thoái khớp gối, một thử nghiệm bao gồm những bệnh nhân bị thoái khớp háng hoặc đầu gối, và một thử nghiệm bao gồm những bệnh nhân chỉ bị thoái khớp háng. Ngoại trừ ba thử nghiệm còn tất cả các thử nghiệm được tài trợ bởi các nhà sản xuất. Trong tám thử nghiệm, chế phẩm thử nghiệm đã trải qua kiểm soát chất lượng để đảm bảo nồng độ thích hợp của glucosamine hoặc chondroitin, và trong hai thử nghiệm điều này không rõ ràng. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 58- 66 (trung bình 62), và tỉ lệ phụ nữ trong khoảng 27% đến 86% (trung bình 68%).

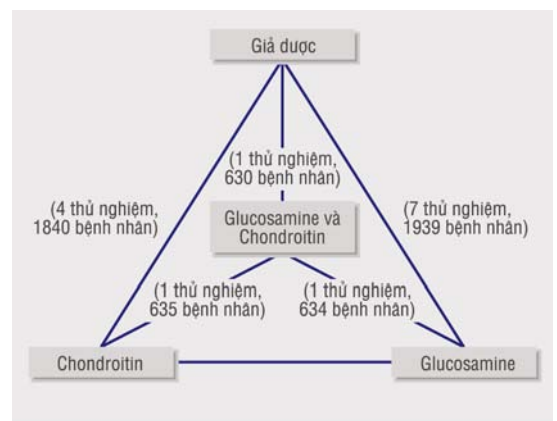
Thời gian trung bình của các triệu chứng thay đổi từ tối thiểu sáu tháng đến 10 năm.

Tất cả các bệnh nhân được dùng thuốc liên tục trong tất cả các thử nghiệm. Thời gian theo dõi khác nhau đáng kể giữa các thử nghiệm, từ 1 tháng đến 36 tháng, và số lần tái khám thay đổi từ 1 đến 12 (bảng 1).

Tác dụng giảm đau tại khớp

Tất cả thử nghiệm đóng góp vào phân tích meta đều liên quan đến tác dụng giảm đau (xem phụ lục 1 trên bmj.com). Hình 2 cho thấy ước tính tổng hợp

qua những thời điểm khác nhau. Các biến tại các thời điểm vượt quá điểm ước tính khi sắc xuất chọn ngẫu nhiên (t2 = 0,04 đối với các thay đổi qua thời điểm tính trên thang điểm 10 cm bằng mắt thường, P = 0,93 đối với tương tác giữa hiệu quả điều trị và thời gian điều trị). Sự khác biệt tổng thể về cường độ đau so với giả dược dựa trên một bản tóm tắt tất cả các thời điểm là -0,4 cm (khoảng tin cậy 95% - 0,7 đến -0,1 cm) trên một thang trắc quan khoảng 10cm cho glucosamine, -0,3 cm (- 0,7 đến 0,0 cm) cho chondroitin, và -0,5cm (-0,9 đến 0,0 cm) cho dạng kết hợp của glucosamine và chondroitin. Hiệu quả tương tá là -0,17 (-0,28 đến -0,05) cho glucosamine, -0,13 (-0,27 đến 0,00) cho chondroitin, và -0,19 (-0,37 đến 0,00) với dạng kết



Biểu đồ 1 | Cấu trúc mạng lưới phân tích dựa trên phương pháp can thiệp và so sánh trực tiếp. Số thử nghiệm và số bệnh nhân không được nêu ra đối với số lượng ghi trong bảng 2 do là thử nghiệm nhiều nhánh của Clegg và cộng sự

Bảng 2 | Đặc điểm lâm sàng của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của Glucosamin hoặc Chondroitin trên bệnh nhân thoái khớp háng hoặc khớp gối ở nhóm can thiệp

Thử nghiệm	Điều trị liều hàng ngày	Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên	Bệnh nhân được đánh giá chương trình đau	Bệnh nhân được đánh giá về độ giãn của khớp
Glucosamine v placebo				
Noack 1994 ³³	Glucosamine sulphate (1500 mg)/placebo	126/126	120/121	NA
Reginster 2001 ³⁴	Glucosamine sulphate (1500 mg)/placebo	106/106	106/106	106/106
Pavelka 2002 ³⁵	Glucosamine sulphate (1500 mg)/placebo	101/101	101/101	101/101
McAlindon 2004 ³⁶	Glucosamine sulphate (1500 mg) or glucosamine hydrochloride (1500 mg)/placebo	101/104	101/104	NA
Herrero-Beaumont 2007 ³⁹	Glucosamine (1500 mg)/placebo	109/107	106/104	NA
Rozendaal 2008 ⁴¹	Glucosamine (1500 mg)/placebo	111/111	111/111	111/111
Chondroitin v placebo				
Michel 2005 ³⁷	Chondroitin sulphate (800 mg)/placebo	150/150	150/150	150/150
Mazières 2007 ³⁸	Chondroitin sulphate (1000 mg)/placebo	NA	153/154	NA
Kahan 2009 ⁴³	Chondroitin sulphate (800 mg)/placebo	309/313	309/313	309/313
Glucosamine - chondroitin, Glucosamine - chondroitin dạng kết hợp, Giả dược				
Clegg 2006 ¹³	Glucosamine hydrochloride (1500 mg)/chondroitin sulphate (1200 mg)/glucosamine hydrochloride (1500 mg) and chondroitin sulphate (1200 mg)/placebo	317/318/317/313	317/318/317/313	77/71/59/70

NA=not available.

hợp. Tính không đồng nhất giữa các thử nghiệm thấp ($t_2 = 0,04$ cho tính không đồng nhất giữa các thử nghiệm trên một thang trực quan khoảng 10cm), không có bằng chứng cho sự mâu thuẫn (không thống nhất yếu tố 0,2 cm, -0,7 đến 1,1, $P = 0,63$), và mô hình phù hợp hoàn toàn với các dữ liệu (dữ liệu có sẵn theo yêu cầu). Kết quả từ những phân tích meta được so sánh trực tiếp tuyến tính với một mô hình theo thời gian, phân tích so sánh trực tiếp, trong đó bao gồm một thời điểm cho cường độ đau khi kết thúc theo dõi, và phân tích sự không đồng nhất giữa các thử nghiệm (xem phụ lục 2 ở bmj.com)

Hình 3 cho thấy các kết quả từ phân tầng nghiên cứu. Ước tính hiệu quả khi so sánh giữa các chất bổ sung với giả dược phụ thuộc vào một số khía cạnh về chất lượng của các thử nghiệm, sự có mặt hay vắng mặt của các biện pháp kiểm soát chất lượng các chế phẩm, các loại nghiên cứu về khớp, và các loại muối glucosamine sử dụng, mặc dù vậy đều không thấy có sự tương tác với hiệu quả điều trị ($P \geq 0,20$ cho tương tác). Ước tính sự khác biệt về hiệu quả giữa chất bổ sung và giả dược với trung bình 0,5 cm (0,1 đến 0,9 cm) điều này được thấy không rõ ràng trong thử nghiệm độc lập so với các thử nghiệm được tài trợ có tính thương mại ($P = 0,02$ cho tương tác).

Thay đổi khe khớp trên Xquang

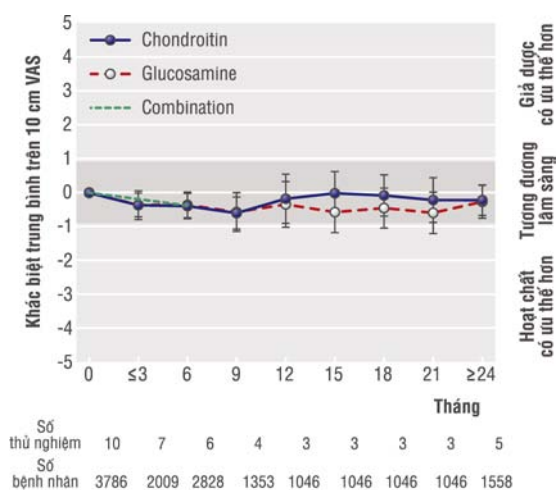
Sáu thử nghiệm ghi nhận các thay đổi lớn trên khe khớp. Các phân tích meta về sự khác biệt trong thay đổi khe khớp tối thiểu tại thời điểm kết thúc điều trị cho thấy ít tác dụng cho tất cả các chế phẩm so với giả dược. Sự khác biệt là -0.2 mm (-0.3 to 0.0 mm

với gluco-samine, -0.1 mm (-0.3 to 0.1 mm) với chondroitin, và 0.0 mm (-0.2 to 0.2 mm) với dạng kết hợp của 2 chất. Sự không đồng thuận giữa các thí nghiệm là rất nhỏ ($-2=0.02$), không có bằng chứng nào cho thấy sự mâu thuẫn (-0,1 mm, -0,6 đến 0,4 mm; $P = 0,54$), và phù hợp với mô hình.

Sự an toàn

Năm thử nghiệm có ghi nhận về tác dụng phụ, toàn bộ 10 thử nghiệm phải dừng hoặc bỏ cuộc do tác dụng phụ, ba trong số đó ghi nhận được các tác dụng phụ nghiêm trọng.

Các tỷ xuất cho tác dụng phụ được so sánh với giả dược là 0.94 (0.59 đến 1.47) cho glucosamine và



Biểu đồ 2 | Sự khác biệt về cường độ đau theo thang điểm VAS giữa nhóm can thiệp và giả dược theo thời gian. Vùng sẫm màu biểu diễn vùng tương đương lâm sàng. Các giá trị âm thể hiện lợi ích của nhóm can thiệp so với nhóm dương

0.99 (0.49 đến 2.00) cho chondroitin; Không có số liệu về tác dụng phụ cho dạng kết hợp. Tỷ suất chênh cho ngừng nghiên cứu và bỏ cuộc là 0,99 (0,61-1,50) cho glucosamin, 0,92 (0,56-1,51) cho chondroitin, và 0,90 (0,43 đến 1,85) cho dạng kết hợp 2 chất. Sự không đồng nhất giữa các thử nghiệm là rất nhỏ trong cả 2 kết quả, với t^2 lần lượt là 0.02 và 0.03. Chúng ta chỉ có thể tính được sự mâu thuẫn cho bỏ cuộc do tác dụng phụ, với 1 số bằng chứng về sự không đồng nhất (nguy cơ tương đối 0,54, 0,19-1,46, $P = 0.22$ cho sự không đồng nhất)

BÀN LUẬN

Các kết quả chính

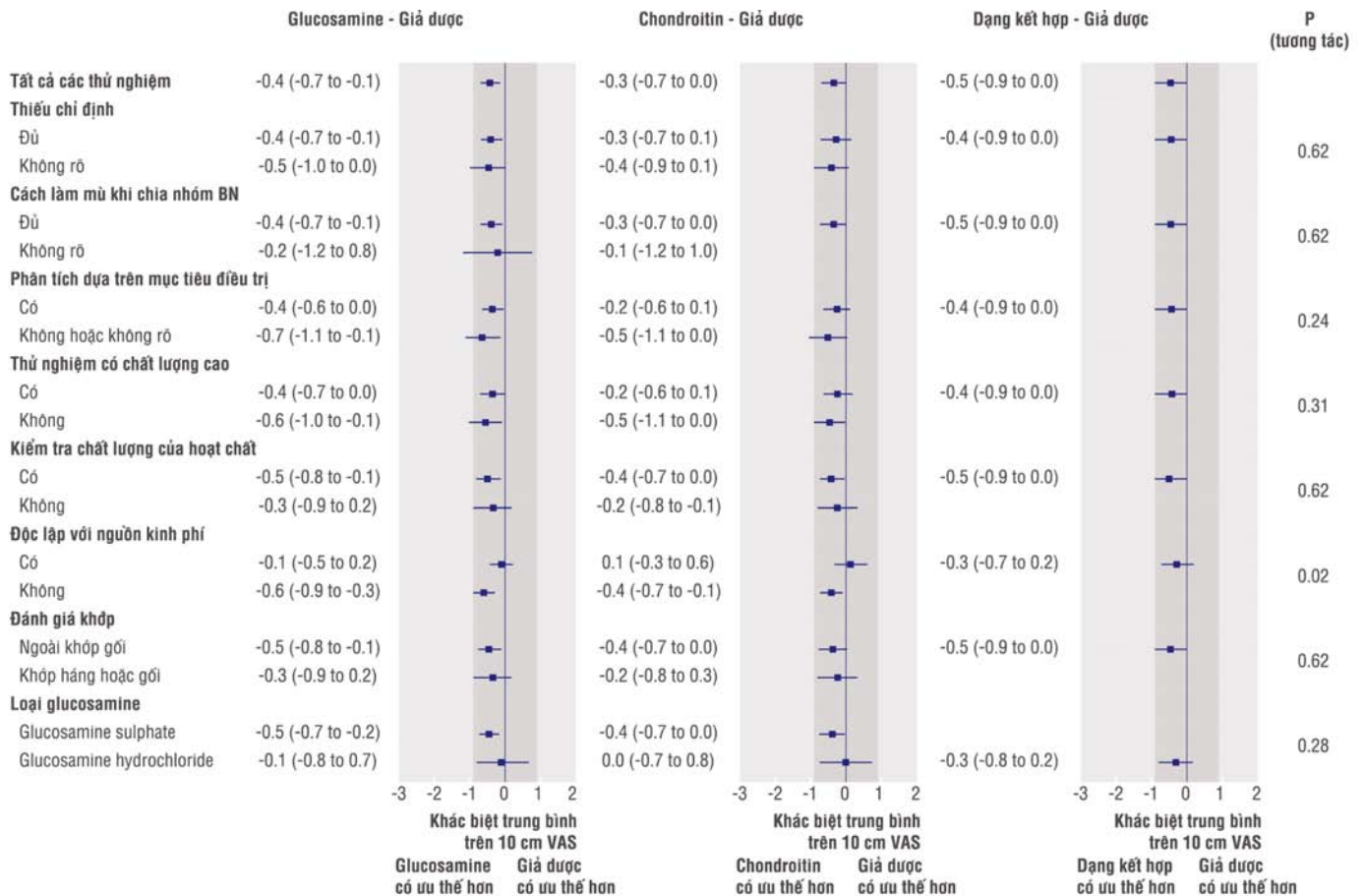
Phân tích mạng lưới meta của chúng tôi gồm 10 thử nghiệm quy mô lớn, thử nghiệm ngẫu nhiên, có làm mù ở 3803 bệnh nhân với thoái khớp gối, hàng cho thấy không có hiệu quả tương ứng trên về giảm đau khi sử dụng chondroitin, glucosamin, hoặc dạng kết hợp.

Mặc dù lực mẫu lớn nhưng không có kết quả nào đi qua vùng ranh giới đặc hiệu ở tất cả các thời điểm thăm khám -0,9 trên thang điểm 10cm. Ở một số thời điểm với khoảng tin cậy 95% đi qua vùng ranh giới (xem hình 3) có nghĩa là ta không loại bỏ được

các kết quả thích hợp tại các điểm đó với giá trị alpha thông thường là 5%. Tóm lại khi phân định sự khác biệt giữa hiệu quả của các chất bổ sung và giả dược thấy rằng các thử nghiệm độc lập cho kết quả về hiệu quả điều trị thấp hơn so với các thử nghiệm được tài trợ có tính thương mại. Tác dụng trên độ giãn khe khớp tối thiểu nhỏ không tương thích với lâm sàng và có bao gồm cả vùng không hiệu quả với mức alpha kinh điển là 5%.

Các điểm mạnh và điểm yếu

Mạng lưới phân tích meta của chúng tôi thu thập bằng chứng từ các sự so sánh trực tiếp và gián tiếp trong khi vẫn bảo quản đầy đủ sự phân nhóm ngẫu nhiên. Nó cho phép chúng tôi đồng thời phân tích hiệu quả điều trị được báo cáo tại các lần theo dõi khác nhau trong một mô hình đơn lẻ và để ước tính hiệu quả tổng thể của những chế phẩm không phân biệt thời gian theo dõi trong khi tính toán một cách đầy đủ các diễn biến qua các mốc thời gian và cho các mối tương quan của các đánh giá trong vòng một thử nghiệm. Do đó, ước tính trong phân tích của chúng tôi được chính xác hơn so với từng cặp phân tích meta hay mạng lưới phân tích meta với cường độ đau chỉ đánh giá ở cuối thử nghiệm (xem phụ lục 2 trên bmj.com).



Biểu đồ 3 | Phân tầng sự khác biệt (độ tin cậy 95%) trên 10 cm VAS về cường độ đau giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng. Vùng sẫm màu biểu diễn sự tương đương lâm sàng. Các giá trị âm thể hiện lợi ích của nhóm can thiệp so với nhóm chứng.

Chúng tôi đã tiến hành tìm kiếm nguồn tài liệu phong phú, ít có khả năng bỏ qua các thử nghiệm thích hợp. Lựa chọn thử nghiệm và sự trích dẫn dữ liệu bao gồm cả sự đánh giá chất lượng đã được thực hiện độc lập bởi hai tác giả để giảm thiểu đến mức thấp nhất sự sai lệch và lỗi sao chép. Các yếu tố được sử dụng để đánh giá chất lượng được xác nhận và báo cáo để loại đi các yếu tố nhiễu.

Để phù hợp với tiêu chuẩn chọn lựa đã được quy định trước của chúng tôi, các thử nghiệm trong mạng lưới của chúng tôi cần rộng khắp và chất lượng phương pháp phải thỏa đáng.

Như với phân tích meta thông thường, một số sẽ tranh luận rằng chúng tôi đã không so sánh như thế. Tuy nhiên, mô hình của chúng tôi dựa trên hiệu quả điều trị tương đối (khác nhau giữa các nhóm được thể hiện đánh giá hiệu quả), và thay đổi trong đặc điểm của bệnh nhân giữa các thử nghiệm được tính toán đầy đủ trong phân tích bằng cách duy trì các so sánh ngẫu nhiên trong mỗi thử nghiệm. Mạng lưới phân tích meta làm cho các giả định tương tự nhau trở thành phân tích meta tiêu chuẩn của các so sánh trực tiếp trong các thử nghiệm nhưng đòi hỏi rằng các giả định này tổ chức trên toàn bộ các thử nghiệm trong mạng lưới - đó cũng là cho các so sánh gián tiếp.

Ngoài ra, mô hình của chúng tôi giả định rằng các hiệu quả điều trị tương đối so sánh hai can thiệp trong các thử nghiệm khác nhau đều từ phân bố tương tự nhau. Tính không đồng nhất giữa các thử nghiệm càng nhỏ, và sự không nhất quán giữa các so sánh ngẫu nhiên trực tiếp và gián tiếp càng nhỏ, càng nhiều khả năng các giả định này xảy ra.

Các tính không đồng nhất giữa các thử nghiệm trong phân tích của chúng tôi là gần bằng không và khoảng trên đáng tin cậy cho các t2 ước tính là 0,24 trên một phạm vi 10 cm thang điểm trực quan (các t tối đa của phân bố cơ bản của điều trị hiệu ứng tương thích với khoảng tin cậy sẽ được 0,5 cm).

Ngoài ra, chúng tôi nghiên cứu các nguồn có khả năng biến động trong mạng bằng cách lựa chọn các đặc điểm của các thử nghiệm như thống kê trong việc phân tích các kết quả sơ cấp. Tóm lại, kết quả của các phân tích này làm cho có thể là hiệu quả điều trị tương đối bắt nguồn từ một phân bố thông thường và xác nhận một trong những giả định quan trọng của chúng tôi. Cũng như tính không đồng nhất giữa các thử nghiệm, không thống nhất giữa các so sánh trực tiếp và gián tiếp cũng gần bằng không (yếu tố không thống nhất 0,2 cm). Mặc dù chúng ta không thể loại trừ trên lâm sàng những bất đồng liên quan (khoảng đáng tin cậy trên cho các yếu tố không thống nhất vượt qua ngưỡng định trước cho một tác dụng lâm sàng mức 0,9 cm), chúng tôi không có dấu hiệu cho thấy đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân bao gồm các đặc điểm thử nghiệm khác làm sai lệch các gián tiếp so

sánh. Việc sử dụng các công cụ khác nhau để đo đau khớp đã cho thấy sự cần thiết để tính toán hiệu quả điều trị như một biện pháp phổ biến hiệu quả để đảm bảo tính so sánh giữa kết quả đánh giá với các công cụ khác nhau.

Tương quan nghèo nàn hoặc sự khác biệt trong phản ứng của các công cụ khác nhau có thể là một mối đe dọa tiềm năng cho tính hiệu lực của kết quả. Quy mô sử dụng trong các thử nghiệm thành phần của mạng lưới của chúng tôi (thang trực quan tương tự dài khoảng 10cm và thang phụ WOMAC), tuy nhiên, liên quan chặt chẽ và có phản ứng tương tự.

Liên hệ với các nghiên cứu khác

Một số đánh giá có hệ thống phân tích meta về glucosamine và chondroitin đã được công bố. Ba nghiên cứu gần đây nhất là của Vlad et al về glucosamine, Reichenbach và cộng sự về chondroitin, Lee và cộng sự về kết quả trên Xquang của các chế phẩm. Vlad và các cộng sự đã phân tích 15 thử nghiệm so sánh glucosamine với giả dược. Họ tìm thấy một phạm vi ảnh hưởng gộp của -0,35 (KTC 95% -0,56 đến -0,14) của glucosamine, nhưng có tính không đồng nhất đáng kể.

Thử nghiệm với đầy đủ che giấu sự phân bố, thử nghiệm công nghiệp độc lập, và thử nghiệm đánh giá glucosamine hydrochloride cho thấy ít tác dụng có lợi và ít được phát hiện sự không đồng nhất giữa các thử nghiệm hơn so với phần còn lại. Các tác giả kết luận rằng glucosamine hydrochloride là không hiệu quả nhưng không thể loại trừ khả năng xảy ra một hiệu ứng lâm sàng liên quan của glucosamine sulphate.

Reichenbach và các cộng sự không đồng nhất lớn trong số 20 thử nghiệm chondroitin, mà có thể được giải thích bởi một sự thiếu rõ ràng trong phân bố, không thể thực hiện ý định để điều trị phân tích, và kích cỡ mẫu nhỏ.

Việc gộp phạm vi ảnh hưởng ban đầu -0,75 (-0,99 đến -0,50) trong điểm lợi của chondroitin sulfate giảm đến số 0 khi phân tích đã được hạn chế về phương pháp thử nghiệm có vẻ như mẫu có kích thước đầy đủ. Cả hai nhóm đã phân tích chỉ có một điểm thời gian cho mỗi thử nghiệm, mà đã bị chỉ trích.

Lee và các cộng sự lấy sáu thử nghiệm đánh giá ảnh hưởng của chondroitin hoặc glucosamine về độ giãn tối thiểu của khe khớp (bốn thử nghiệm được bao gồm trong phân tích của chúng tôi và chúng tôi loại trừ hai bởi vì kích thước mẫu nhỏ). Họ tìm thấy đáp ứng điều trị khá nhỏ, tuy nhiên, bao gồm các thử nghiệm về tư thế, đáng đi của bệnh nhân. Chúng tôi có phương pháp luận cao cấp trên quy mô lớn thử nghiệm với bệnh nhân được làm mù về điều trị ở hơn 200 bệnh nhân trong phân tích mạng meta của chúng tôi và sử dụng một mô hình

NHỮNG ĐIỀU ĐÃ ĐƯỢC BIẾT ĐẾN Ở CHỦ ĐỀ NÀY

Chondroitin và Glucosamine được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị, kê đơn đối với bác sĩ đa khoa và bác sĩ chuyên ngành khớp, đồng thời được bệnh nhân sử dụng như chế phẩm không kê đơn (OTC) với mục đích làm thay đổi tiến triển lâm sàng và Xquang của bệnh thoái khớp.

Hiện vẫn còn nhiều tranh cãi xung quanh các kết quả của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về hiệu quả của Chondroitin và Glucosamin.

NGHIÊN CỨU NÀY ĐÓNG GÓP THÊM THÔNG TIN GÌ

Chondroitin, Glucosamine và dạng kết hợp của chúng không có hiệu quả lâm sàng trong điều trị đau khớp hay làm giảm độ giãn khe khớp.

Sự khác biệt giữa các hoạt chất và giả dược được ước tính dưới mức trung bình cho các thử nghiệm độc lập về nguồn ngân sách, hiệu quả điều trị cũng thấp hoặc không có hiệu quả hoặc không có ý nghĩa lâm sàng.

thống kê cho phép phân tích đồng thời và tóm tắt các hiệu quả điều trị quan sát thấy ở nhiều thời điểm.

Quan tâm giải quyết trước đó về sự phụ thuộc thời gian các hiệu ứng, kiểm soát chất lượng của các chế phẩm, và sự khác biệt giữa các công thức khác nhau của glucosamine, chúng tôi kết luận rằng không có bằng chứng cho các hiệu ứng thời gian phụ thuộc, mà sự thiếu hiệu quả lâm sàng liên quan của các chế phẩm này không liên quan đến việc thiếu kiểm soát chất lượng, và rằng sự thiếu hiệu quả lâm sàng cũng rõ ràng cho glucosamine sulphate. Với phần tóm tắt các điểm thời gian và sự kết hợp của các so sánh trực tiếp trong các thử nghiệm giữa các chế phẩm có bằng chứng gián tiếp từ các thử nghiệm khác, những kết luận này được dựa trên bằng chứng có chất lượng cao hơn nhiều so với những phân tích bị hạn chế trước đó của các thử nghiệm xem xét ít nhất là thiên vị bởi Vlad et al và Reichenbach et al.

Diễn giải kết quả

Chúng tôi tin rằng không chắc là các thử nghiệm trong tương lai sẽ cho thấy một lợi ích lâm sàng liên quan của bất kỳ các chế phẩm được đánh giá. Một số sẽ tranh luận, tuy nhiên, nhiều bệnh nhân trong các thử nghiệm của mạng lưới của chúng tôi đã có các đáp ứng rất nhỏ trên Xquang có nghĩa là các tổn thương sụn không được cải thiện khi sử dụng các chế phẩm thử nghiệm. Có thể nhiều bệnh nhân bị bệnh không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán về mặt lâm sàng và mô tả về đau cũng khác biệt nên không thấy có các tác dụng của các chế phẩm.

Để giải quyết những quan ngại này, ngoài những thử nghiệm của Clegg et al, Rozendaal et al, và McAlindon et al, có một số xem xét về sự cần thiết cho một thử nghiệm thử tu độc lập, mà chỉ có thể bao gồm những bệnh nhân với một cường độ đau tại cơ sở của ít nhất 4 cm thang trực quan tương tự dài khoảng 10cm và thoái khớp mức độ vừa, tương ứng với một điểm số Kellgren và Lawrence of 2. Tuyển chọn 150 đến 200 bệnh nhân trong mỗi

nhóm sự so sánh hiệu quả đến 90% để phát hiện sự khác biệt lâm sàng tối thiểu liên quan của - 0,9 cm thang trực quan tương tự dài khoảng 10cm của một trong các chế phẩm này so với giả dược ở mức độ thông thường alpha hai mặt là 5%. Các thử nghiệm nên sử dụng gói thuốc được mã hóa với các chế phẩm và giả dược có vẻ ngoài và hương vị giống nhau để làm mù khi cấp phát cho bệnh nhân điều trị và đảm bảo mù đôi cho bệnh nhân và người chăm sóc, kiểm soát và theo dõi cẩn thận mức độ giảm đau, và hoàn toàn tuân thủ các nguyên tắc về mục tiêu điều trị bao gồm tất cả các bệnh nhân trong các phân tích trong các nhóm mà được chuẩn bị phù hợp với tiêu chí ban đầu. Đánh giá đã trải qua kiểm duyệt chất lượng kỹ lưỡng để đảm bảo nồng độ thích hợp của chondroitin và glucosamin sunfat. Thử nghiệm ngẫu nhiên độc lập dài hạn đánh giá của Glucosamine Sulphate có lẽ sẽ đáp ứng hầu hết các tiêu chí. Phát các chế phẩm cho 600 bệnh nhân một trong bốn nhánh điều trị - chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, kết hợp của họ, hoặc giả dược phù hợp - và đóng lại thử nghiệm vào tháng 10 năm 2009.

Kết quả đầu tiên sẽ được công bố sớm nhất trong tháng 11 năm 2011 (MFransen, liên lạc cá nhân).

Kết luận

Phát hiện của chúng tôi cho rằng glucosamine, chondroitin, và dạng kết hợp của chúng không cho kết quả giảm đau khớp có liên quan cũng không ảnh hưởng đến độ hẹp khe khớp so với giả dược. Tuy nhiên, một số bệnh nhân tin rằng các chế phẩm này có lợi, có thể là do quá trình tiến triển tự nhiên của thoái khớp, thoái ở mức trung bình, hoặc hiệu ứng giả dược. Chúng tôi tin rằng không có chế phẩm nào là nguy hiểm.

Vì vậy, chúng ta thấy không có hại trong khi bệnh nhân tiếp tục sử dụng các chế phẩm này miễn là họ thấy được lợi ích và có khả năng chi phí điều trị cho bản thân mình. Tuy nhiên không khuyến cáo chi phí bảo hiểm y tế cho các chế phẩm này cũng như các quy định mới để bệnh nhân không nhận được do phương pháp điều trị này cần được xem xét.

We thank Bruno da Costa for helpful discussions related to minimal clinically important differences and limitations of effect sizes and Malcolm Sturdy for database development and maintenance.

Contributors: SW and PJ contributed equally. PJ conceived the study. PJ, ST, and SW and were responsible for conception and design of the study. SW, PJ, NJW, and ST did the analysis and interpreted the analysis in collaboration with BT, EN, PMV, and SR. SW, PJ, BT, EN, SR, and ST were responsible for the acquisition of data. PJ and SW wrote the first draft of the manuscript. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content and approved the final version of the manuscript. PJ and SR obtained public funding. PJ and PMV provided administrative, technical, and logistical support. PJ is guarantor.

Funding:The study was funded by grants from the Swiss

National Science Foundation's National Research Program 53 on musculoskeletal health (PJ and SR) (No 4053-0-104762/3). PJ was a senior research fellow in the Program for Social Medicine, Preventive and Epidemiological Research funded by the Swiss National Science Foundation (grant No 3233-066377). SR was a recipient of a research fellowship funded by the Swiss National Science Foundation (grant No PBEB-115067). SW was a recipient of an individual fellowship of the Janggen-Poehn-Foundation.

The study sponsor had no role in study design, data collection, data synthesis, data interpretation, writing the report, or the decision to submit the manuscript for publication. None of the authors is affiliated with or funded by any manufacturer of any of the agents evaluated in this study.

Competing interests: All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any institution for the submitted work; no financial relationships with any institutions that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Ethical approval: Not required.

Data sharing: Technical details, statistical code, and dataset available from the corresponding author.

¹ Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995;141:539-45.

² Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, McAlindon T, Dieppe PA, Minor MA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000;133:726-37.

³ Annual nutrition industry overview. *Nutrition Business J* 2005;X:6-7.

⁴ Heller L. US glucosamine grows slow, lags global sales. 2009. www.nutraingredients-usa.com/Consumer-Trends/US-glucosaminegrows-slow-lags-global-sales.

⁵ Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung* 1995;45:918-25.

⁶ Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthr Cartil* 1998;6:14-21.

⁷ Persiani S, Rotini R, Trisolino G, Rovati LC, Locatelli M, Paganini D, et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthr Cartil* 2007;15:764-72.

⁸ McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.

⁹ Ju?ni P, Reichenbach S, Dieppe P. Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:721-40.

¹⁰ Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Burgi E, Burgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007;146:580-90.

¹¹ Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007;56:2267-77.

¹² Nuesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AW, Bu?rgi E, Scherer M, et al. The effects of the exclusion of patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2009;339:b3244.

¹³ Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O?Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.

¹⁴ Lumley T. Networkmeta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313-24.

¹⁵ Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.

¹⁶ Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17:279-301.

¹⁷ Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:1286-91.

¹⁸ Nuesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AWS, Tschannen B, Altman DG, et al. Small study effects in meta-analyses of osteoarthritis trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2010;341:c3515.

¹⁹ Ju?ni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42-6.

²⁰ Smith TC, Spiegelhalter DJ, Thomas A. Bayesian approaches to random-effects meta-analysis: a comparative study. *Stat Med* 1995;14:2685-99.

²¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004;23:3105-24.

²² Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K. Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006;166:1269-75.

²³ Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Lawrence Erlbaum, 1988.

²⁴ Follmann D, Elliott P, Suh I, Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J Clin Epidemiol* 1992;45:769-73.

²⁵ Eberle E, Ottillinger B. Clinically relevant change and clinically relevant difference in knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 1999;7:502-3.

²⁶ Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically

important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum* 2001;45:384-91.

²⁷ Angst F, Aeschlimann A, Michel BA, Stucki G. Minimal clinically important rehabilitation effects in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *J Rheumatol* 2002;29:131-8.

²⁸ Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain* 2004;8:283-91.

²⁹ Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1331.

³⁰ Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003;326:219.

³¹ Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *J Am Stat Assoc* 2006;101:447-59.

³² Brooks S, Gelman A. Alternative methods for monitoring convergence of iterative simulations. *J Comput Graph Stat* 1998;7:434-55.

³³ Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartil* 1994;2:51-9.

³⁴ Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.

³⁵ Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.

³⁶ McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. 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.

³⁷ Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-86.

³⁸ Mazilres B, Hucher M, Zaim M, Garner P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:639-45.

³⁹ Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, 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.

⁴⁰ Helg AG. How solid are the results of the meta-analysis by Reichenbach et al and its conclusions? *Ann Intern Med* 2009. www.annals.org/content/146/8/580.abstract?reply#annintmed_el_44993.

⁴¹ Rozenadaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP, et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148:268-77.

⁴² Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO 3rd, Harris CL, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/ chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3183-91.

⁴³ Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.

⁴⁴ Egger M, Ju?ni P, Bartlett C, Holenstein F, Sterne J. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. *Health Technol Assess* 2003;7:1-76.

⁴⁵ Egger M, Smith GD. Principles of and procedures for systematic reviews. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. BMJ Publishing, 2001:23-42.

⁴⁶ Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Ju?ni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: metaepidemiological study. *BMJ* 2008;336:601-5.

⁴⁷ Puhan MA, Soesilo I, Guyatt GH, Schunemann HJ. Combining scores from different patient reported outcome measures in meta-analyses: when is it justified? *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:94.

⁴⁸ Gentelle-Bonnassies S, Le Claire P, Mezieres M, Ayrat X, Dougados M. Comparison of the responsiveness of symptomatic outcome measures in knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 2000;13:280-5.

⁴⁹ Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002946.

⁵⁰ Poolsup N, Suthisaisang C, Channark P, Kittikulth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother* 2005;39:1080-7.

⁵¹ Bruyere O, Burlet N, Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:165.

⁵² Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a metaanalysis. *Rheumatol Int* 2010;30:357-63.

⁵³ Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum* 2007;56:2105-10.

⁵⁴ Fortin PR, Stucki G, Katz JN. Measuring relevant change: an emerging challenge in rheumatologic clinical trials. *Arthritis Rheum* 1995;38:1027-30.

⁵⁵ Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.

⁵⁶ Fransen M, Day R, Bridges-Webb C, Edmonds J, Norton R, Woodward M, et al. The long-term evaluation of glucosamine sulphate study (LEGS). 2009. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00513422>.

⁵⁷ Felson DT. Chondroitin for pain in osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:611-2.

⁵⁸ Krogsboll LT, Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of threearmed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:1.

Accepted: 5 July 2010