SBU:S UPPLYSNINGSTJÄNST
PUBLIKATION NR: UT202207
PUBLICERAD: 7 APRIL 2022
NEDLADDAD: 16 OKTOBER 2026

Glukosamin eller kondroitin vid artros

Innehåll

Fråga och sammanfattning 3
- Fråga 3
- Sammanfattning 3

Bakgrund 4

Avgränsningar 5

Bedömning av risk för bias 6

Resultat från sökningen 7

Systematiska översikter 7

Projektgrupp 16

Referenser 17

Bilaga 1 Litteratursökning 20
- CINAHL via EBSCO 14 February 2022 21
- KSR Evidence 10 February 2022 22
- Embase via Elsevier 10 February 2022 23
- Medline via OvidSP 10 February 2022 25
- Scopus via Elsevier 10 February 2022 27

Bilaga 2 Flödesschema över inkluderade studier 28

Bilaga 3 Artiklar som exkluderats efter fulltextläsning 28

Bilaga 4 Risk för bias hos relevanta systematiska översikter 29

Bilaga 5 Granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/ systematiska fel hos systematiska översikter 31

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/ut202207

Fråga och sammanfattning

Smärta och nedsatt funktion vid artros är vanligt hos äldre. För att upprätthålla funktion och minska smärta på längre sikt rekommenderas i första hand fysisk aktivitet och anpassad träning och i andra hand läkemedelsbehandling med antiinflammatoriska eller smärtlindrande preparat så som ibuprofen eller paracetamol. Många personer med artrosbesvär använder även glukosamin eller kondroitin för smärtlindring och funktionsförbättring vid artros.

Fråga

Vilken sammanställd forskning finns om effekter av glukosamin eller kondroitin vid artros?

Frågeställare: Dietist, Region Stockholm

Sammanfattning

SBU:s upplysningstjänst har efter litteratursökning, relevansgranskning och bedömning av risk för bias redovisat fem systematiska översikter i svaret. Sammanfattningsvis så visade översikterna att behandling på kort sikt (sex månader) med kondroitin gav en effekt på smärtlindring medan effekten av glukosamin på kort sikt var beroende av produktformulering och inte uppvisade statistisk signifikans i alla översikter. Det var oklart ifall effekterna som sågs var kliniskt betydelsefulla. Vid behandling på lång sikt (mer än 12 månader) sågs inga statistiskt säkerställda effekter av vare sig glukosamin eller kondroitin. Jävsproblematik var vanligt förekommande, då många av studierna som inkluderats i översikterna hade finansiering från de företag som tillhandahåller preparaten. Detta kan påverka tilltron till resultaten. Författarna till översikterna drog slutsatsen att fler och större studier, oberoende av industrifinansiering, behövs för att kunna bedöma effekten av glukosamin eller kondroitin. Författarnas slutsatser har inte analyserats utifrån svenska förhållanden.

Faktaruta 1 Om SBU:s upplysningstjänst

- På SBU:s upplysningstjänst identifierar och redovisar vi publicerade systematiska översikter* som svar på en avgränsad fråga.
- Vi bedömer risken för bias (snedvridning eller systematiska fel) i systematiska översikter och presenterar författarnas slutsatser från systematiska översikter med låg eller måttlig risk för bias.
- I Upplysningstjänstens svar väger vi inte samman resultat eller bedömer grad av vetenskaplig tillförlitlighet.
- Upplysningstjänsten identifierar publikationer från primärstudier** då det är relevant men gör ingen bedömning av risk för bias hos dessa och av den anledningen presenteras inga resultat.
- Vid behov bedömer vi kvalitet och överförbarhet av resultat i hälsoekonomiska studier.

* Sammanställning av resultat från sådana studier som med systematiska och explicita metoder har identifierats, valts ut och bedömts kritiskt och som avser en specifikt formulerad fråga.

** En primärstudie är en vetenskaplig undersökning som innebär insamling och analys av originaldata. Primärstudier skiljer sig från sekundärstudier (t.ex. systematiska översikter), som innebär att tidigare insamlade data analyseras igen utifrån till exempel en ny forskningsfråga eller ett nytt perspektiv.

Innehållsdeklaration

Denna publikation innehåller:

- En sammanställning av systematiska översikter som svarar på en specifik fråga från beslutsfattare inom hälso- och sjukvård eller socialtjänst

SBU använder en noggrann process för att säkerställa att vårt resultat är vetenskapligt väl underbyggt. För den här rapporten har vi gjort följande:

Tagit fram ett underlag i flera steg:

- En strukturerad litteratursökning
- Granskat om studierna är relevanta
- Granskat om det finns metodbrister i de systematiska översikterna som skulle kunna påverka resultaten, risk för snedvridning

Bakgrund

Artros är ett samlingsbegrepp för ledsjukdomar som innebär att brosk och andra vävnader bryts ned i en eller flera leder och kan även innebära att musklerna försvagas. Smärta och nedsatt funktion är vanligt vid artros, men sambandet mellan grad av ledförändringar och symtom är svagt. Artros är den vanligaste ledsjukdomen och förekomsten ökar med stigande ålder med en markant ökning efter 50 års ålder. Mer än hälften av alla personer över 70 år har artros. Andra riskfaktorer förutom ålder är övervikt, tidigare ledskador på grund av idrott eller arbetsrelaterad ledbelastning. Även ärftlighet spelar en betydande roll [1].

Den rekommenderade behandlingen vid artros är i första hand patientutbildning, fysisk träning och vid behov viktminskning. Det är patientens upplevda smärta, funktionsnedsättning och livskvalitet som avgör

behandling. Om grundbehandlingen är otillräcklig kan tillägg av läkemedel eller hjälpmedel sättas in. I sista hand kan även kirurgi bli aktuellt. Vid läkemedelsbehandling mot artros rekommenderar Socialstyrelsen i första hand NSAID-preparat, sedan paracetamol eller kortisoninjektioner och i sista hand opioider [1]. Alla dessa läkemedel medför biverkningar, framför allt vid långtidsanvändning vilket ofta krävs vid artros.

Förutom de rekommenderade läkemedlen finns även andra preparat avsedda för att lindra smärta och öka funktion vid artros. Två av dessa är glukosamin och kondroitin. Glukosamin och kondroitin är kroppsegna substanser som är viktiga vid uppbyggnaden av den extracellulära miljön i bland annat broskvävnad [2] [3]. Glukosamin är ett registrerat läkemedel och kan erhållas både via recept och receptfritt på apotek, men säljs även som kosttillskott i hälsokosthandeln [4] [5]. Ämnen som är godkända läkemedel kan även i vissa fall säljas som kosttillskott. En anledning kan vara att dosen är lägre eller att produkten marknadsförs med andra effekter än för läkemedlet [6]. Kondroitin är inte ett godkänt läkemedel i Sverige och säljs endast som kosttillskott [4] [5]. I andra länder kan situationen vara annorlunda och i till exempel Schweiz är kondroitin ett godkänt läkemedel och ingår även i landets läkemedelsrekommendationer vid artros [7].

Vad gäller preparat som används som kosttillskott så råder Livsmedelsverket, som är ansvarig myndighet för reglering av kosttillskott, konsumenter att inte använda kosttillskott i stället för läkemedel och att alltid rådgöra med läkare om kosttillskott och läkemedel används samtidigt [8].

Avgränsningar

Upplysningstjänsten har gjort sökningar (se Bilaga 1) i databaserna MedLine, Embase, CINAHL, Scopus och KSR Evidence. Vi har även sökt publikationer i HTA-organisationen INAHTA:s databas.

Upplysningstjänsten har tillsammans med frågeställaren formulerat frågan enligt följande PICO[1]:

- Population: Personer med artros i höft-, hand- eller knäled
- Intervention: Behandling med glukosamin, kondroitin eller en kombination av båda
- Control: Ingen behandling, placebo eller behandling med smärtstillande läkemedel såsom antiinflammatoriska preparat (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) eller paracetamol
- Outcome: Smärta, funktion, livskvalitet

Litteratursökningen har begränsats till systematiska översikter publicerade efter år 2011.

För att vi skulle inkludera en artikel i svaret krävde vi att den var publicerad på engelska eller ett av de skandinaviska språken.

1. PICO är en förkortning för patient/population/problem, intervention/index test, comparison/control (jämförelseintervention) och outcome (utfallsmått).

Bedömning av risk för bias

I en systematisk översikt finns det risk för bias, det vill säga att resultatet blir snedvridet på grund av brister i avgränsning, litteratursökning och hantering av resultatet. Det är därför viktigt att granska metoden i en systematisk översikt. En utredare bedömde risken för bias i översikterna med stöd av SBU:s granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/systematiska fel hos systematiska översikter (Bilaga 5). Granskningsmallen har sex steg och bygger på frågorna i AMSTAR granskningsmall [9]. Om översikten inte uppfyllde kraven i ett steg bedömdes den inte vidare i efterföljande steg. En systematisk översikt har bedömts ha måttlig till låg risk för bias om den uppfyller alla kraven till och med steg 4 i SBU:s mall (Bilaga 5 och Faktaruta 2).

Faktaruta 2 Bedömning av risk för bias.
Risken för bias avser den vetenskapliga kvaliteten hos en systematisk översikt och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt och transparent sätt. En översikt som bedömts ha låg till medelhög risk för bias uppfyller följande:

- En tydligt definierad frågeställning
- En välgjord litteratursökning som matchar frågeställningen och är dokumenterad så att den kan återskapas.
- Studiernas relevans har granskats av minst två personer oberoende av varandra
- De inkluderade studiernas resultat och karakteristika finns redovisade
- De inkluderade studiernas risk för bias har granskats och dokumenterats
- En sammanvägd beskrivning av resultatet finns gjord, antingen i form av metaanalys, metasyntes eller enbart beskrivning på det sätt som var lämpligast utifrån de inkluderade studierna.

Systematiska översikter med måttlig till låg risk för bias beskrivs i text och tabell. De översikter som bedöms ha hög risk för bias presenteras inte i text och tabell eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara för hög.

Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning genererade totalt 1 359 artikelsammanfattningar (abstrakt) efter dubblettkontroll. Ett flödesschema för urvalsprocessen visas i Bilaga 2. Två utredare på SBU läste alla artikelsammanfattningar och bedömde att 32 översikter kunde vara relevanta för frågan. Dessa artiklar lästes i fulltext av två utredare och de artiklar som inte var relevanta för frågan exkluderades. Exkluderade artiklar finns listade i Bilaga 3.

Två utredare på Upplysningstjänsten bedömde risken för bias i 23 systematiska översikter som var relevanta för frågan och fem av dessa bedömdes ha medelhög risk för bias. Resultat och slutsatser från dessa översikter redovisas nedan. Följaktligen bedömdes 18 översikter ha hög risk för bias. Upplysningstjänstens bedömning av risk för bias redovisas i Bilaga 4.

Systematiska översikter

SBU:s upplysningstjänst inkluderade fem systematiska översikter med måttlig risk för bias i svaret (Tabell 1) [7] [10] [11] [12] [13]. Två av dessa undersökte olika typer av behandling vid knäartros varav glukosamin och kondroitin också ingick [10] [12]. Vidare undersökte två översikter behandling med kondroitin för artros i knä-, höft- och handleder [7], eller i alla leder [13] och översikterna inkluderade studier som jämfört behandling med placebo eller annan aktiv behandling [7] [13]. Slutligen inkluderades också en översikt som enbart sammanfattat studier med glukosamin [11]. Fokus i denna översikt låg på att identifiera orsaker till låg samstämmighet mellan de olika studierna på glukosamin.

I en HTA-rapport från det schweiziska **Federal Office of Public Health (FOPH)**, från år 2020, undersökte Jacobsen och medarbetare effekten av medicinskt kondroitin på artros i knä, höfter eller handleder [7]. Med medicinskt kondroitin avsågs preparat som i enlighet med schweiziska rekommendationer kan skrivas ut av läkare som behandling vid artros. Medicinskt kondroitin har en kontrollerad renhet till skillnad från kondroitinpreparat som säljs som kosttillskott. Kondroitin jämfördes i de inkluderade studierna med behandling både i form av placebo, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (engelska: *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID*) och paracetamol, för flera typer av smärt- och funktionsutfall på både kort (sex månader) och lång sikt (12 och 24 månader). Författarna fann att kondroitin, jämfört med placebo, på kort sikt minskade smärta i knä med en standardiserad medelvärdesskillnad (SMD) på −0,28 (95 % KI, −0,47 till −0,09). Resultatet baserades på nio studier och tillförlitligheten enligt GRADE[2] bedömdes som låg på grund av framför allt

låg samstämmighet mellan studierna och låg precision i resultatet. Översiktsförfattarna kommenterade även att skillnaden i minskad smärta mellan behandlings- och kontrollgruppen troligtvis inte var kliniskt relevant. Även för hand- och höftsmärta sågs en signifikant skillnad mellan kondroitin och placebo på kort sikt, baserat på utfall i endast en studie. Resultatet för höftsmärta bedömdes som osäkert (låg tillförlitlighet) på grund av bristande rapportering av baslinjevärden i studien. Resultatet för handsmärta bedömdes ha måttlig tillförlitlighet, men även här kommenterade översiktsförfattarna att skillnaden troligtvis inte är tillräckligt stor för att vara kliniskt relevant. För övriga tidpunkter (12 och 24 månader) och jämförelser (NSAID och paracetamol) fann man inga signifikanta skillnader. Översiktsförfattarna drog slutsatsen att kondroitin kan minska artrossmärta jämfört med placebo på kort sikt, men att effekten inte skiljer sig från NSAID, och att effekten troligtvis är för liten för att vara kliniskt relevant. Författarna noterade att biverkningsfrekvensen av kondroitin var låg och inte skilde sig från placebo, även om resultaten var baserade på relativt få individer och endast på data upp till 12 månader.

[2]. GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation). GRADE syftar till att på ett strukturerat och transparent sätt bedöma osäkerheter, risker, i det sammanvägda resultatet. Med GRADE klassificeras tillförlitligheten som hög (⨁⨁⨁⨁), måttlig (⨁⨁⨁◯), låg (⨁⨁◯◯) eller mycket låg (⨁◯◯◯) tillförlitlighet. Mer info hittas i SBU:s metodbok, kapitel 9 (www.sbu.se/metodbok).

Singh och medförfattare inkluderade i sin översikt från år 2015 studier på alla typer av kondroitin [13]. Flera av jämförelserna var mot andra aktiva behandlingar som inte var NSAID eller paracetamol och därför utan relevans för frågeställningen i detta svar. Även studier med kort uppföljningstid och studier med annan design än RCT ingick. Resultaten för smärta och funktion vid behandling med kondroitin jämfört med placebo speglade resultaten i HTA-rapporten av FOPH, och analyserna visade på en signifikant effekt på smärta, men inte på funktion, vid behandling upp till sex månader. I känslighetsanalyser såg författarna att den signifikanta effekten försvann då endast studier utan sponsring av tillverkare ingick i analysen, eller då endast studier med fler än 100 deltagare analyserades. Inga resultat för andra jämförelser var signifikanta (kondroitin jämfört med NSAID, kondroitin plus glukosamin jämfört med placebo).

Gregori och medförfattare utförde år 2018 en nätverksmetaanalys (NMA)[3] på alla typer av preparat som vanligen förskrivs eller rekommenderas mot knäartros [12]. Översiktsförfattarna undersökte effekter på utfallen smärta och funktion för interventioner med en uppföljningstid på minst 12 månader. För kondroitin sågs, i likhet med studien från FOPH, ingen signifikant skillnad jämfört med placebo med avseende på smärta och funktion för denna uppföljningstid. Analysen av resultat efter behandling med glukosamin delades upp med avseende på den kemiska produktformuleringen som använts. För glukosaminhydroklorid sågs ingen

effekt jämfört med placebo med avseende på smärta och funktion. För glukosaminsulfat sågs en signifikant förbättring av både smärta och funktion jämfört med placebo. Resultatet baserades på två studier som båda hade finansiering från företaget som tillverkar de studerade glukosaminprodukterna. Författarna kommenterade inte huruvida skillnaden i smärta och funktion var kliniskt relevant eller inte. Även glukosamin tillsammans med kondroitin undersöktes men utan att en signifikant effekt kunde noteras. Sammanfattningsvis menade författarna att osäkerheten var stor i alla jämförelser och att fler och större RCT-studier krävs för att klargöra effekten av dessa typer av behandlingar mot artros.

3. En nätverksmetaanalys drar nytta av flera parvisa jämförelser i ett nätverk för att sedan kunna uttala sig om dels hur de olika jämförelserna förhåller sig till varandra, dels om indirekta jämförelser i nätverket.

Beaudart och medförfattare gjorde år 2020 en nätverksmetaanalys enligt samma koncept som Gregori och medförfattare, men med uppföljningstiden sex månader eller mer till skillnad från tolv månader eller mer i översikten av Gregori och medförfattare [10]. I likhet med resultaten från HTA-rapporten från FOPH sågs en signifikant förbättring av smärta för dem som fått behandling med kondroitin jämfört med dem som fått placebo för denna uppföljningstid. Skillnaden var dock liten och, som författarna i HTA-rapporten kommenterade, troligtvis inte kliniskt relevant. För knäfunktion sågs ingen signifikant förbättring och inte heller när kondroitin av en lägre renhet (kosttillskott som inte skrivs ut på recept) jämfördes mot placebo, med avseende på både smärta och funktion. Glukosamin delades upp i två grupper: glukosaminsulfat och kristallint glukosaminsulfat. Inga skillnader avseende smärta och funktion sågs för glukosaminsulfat jämfört med placebo. För kristallint glukosaminsulfat sågs en smärtlindrande effekt som precis uppnådde statistisk signifikans, samt en signifikant förbättring av funktion jämfört med placebo. Resultaten för kristallint glukosamin baserades, i likhet med analysen i översikten av Gregori och medförfattare, på tre studier som alla var sponsrade av det företag som tillverkar kristallint glukosamin.

Eriksen och medförfattare undersökte i sin översikt från år 2014 studier som jämfört glukosamin med placebo [11]. På grund av skillnader i frågeställning och avgränsningar i sökstrategi inkluderade författarna fler studier än i översikterna av Gregori och medförfattare och Beaudart och medförfattare, totalt 25 studier. Eriksen och medförfattare fokuserade på att finna orsaker till den stora variation (hög heterogenitet) som fanns mellan studiernas resultat och fann med hjälp av subgruppsanalyser att den till största del berodde på produktmärke och de individuella studiernas risk för bias. Brister i risk för bias-domänerna blindning, randomisering eller dataanalys sammanföll med positiva resultat av glukosaminbehandling. Detta pekar på problematiken med att inkludera studier med hög risk för bias i en metaanalys, vilket kan innebära att effekten värderas felaktigt.

Studier som bedömdes ha hög risk för bias överlappade även till stor del med studier som var utförda med hjälp av finansiering från tillverkare. När endast studier med låg risk för bias inkluderades i metaanalysen fann man en liten positiv effekt av glukosamin i studier med ett visst produktmärke, men inte för de andra. Alla de tre studierna som ingick i denna analys var finansierade av tillverkaren som producerade den undersökta glukosaminprodukten vilket innebär jäv och med det en ökad risk att resultaten är snedvridna. Författarna påpekade i sin sammanfattning att fler oberoende studier krävs för att avgöra ifall denna glukosaminprodukt har en positiv effekt vid artros.

Det bör poängteras att samtliga översikter [10] [11] [12] [13] förutom HTA-rapporten [7] hade en jävsproblematik där flera av översiktsförfattarna rapporterade om finansiering från företag som tillhandahåller dessa produkter. Det går inte att utesluta att översiktsförfattarnas slutsatser kan ha påverkats av detta jäv.

Ytterligare två översikter om glukosamin eller kondroitin identifierades [14] [15]. Dessa bedömdes inte tillföra något då de hade ett stort överlapp av inkluderade studier med de ovan rapporterade översikterna och samstämmiga slutsatser.

Tabell 1. Systematiska översikter med låg/måttlig risk för bias/Table 1. Systematic reviews with low/medium risk of bias

Included studies	Population/Intervention	Outcome and Results
Jacobsen et al. (Federal Office of Public Health FOPH), 2020, [7] Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis		
26 RCTs	**Population:** Patients with osteoarthritis (OA) in the hip, knee or hand **Intervention:** Oral pharmaceutical-grade Chondroitin Sulfate (CS) **Control:** On-demand analgesics, oral or topical NSAIDs, and other anti-inflammatory treatments	**Chondroitin Sulfate vs placebo (pain):** Knee OA **6 months** (n=9): SMD –0.28 (95% CI, –0.47 to –0.09) ⊕⊕◯◯ **12 months** (n=7): *Not significant* ⊕⊕◯◯ Hip OA **6 months** (n=1): Significant difference, p<0.001 ⊕⊕◯◯ Hand OA **6 months** (n=1): Significant difference, p<0.016 ⊕⊕⊕◯ **Chondroitin Sulfate vs placebo, (function):** Knee OA **6 months** (n=2): *Not significant* ⊕⊕◯◯ **12 months** (n=3): *Not significant* ⊕⊕◯◯ **Chondroitin Sulfate vs placebo (Withdrawal due to adverse events):** Knee OA (n=15): *Not significant* ⊕⊕⊕◯ Hand OA (n=2): *Not significant* ⊕⊕◯◯ Hip OA (n=1): *Not significant* ⊕⊕⊕◯ **Chondroitin Sulfate vs NSAID (pain):** Knee OA

		6 months (n=3): *Not significant* ⨁⨁◯◯ **12 months** (n=2): *Not significant* ⨁⨁⨁◯ **Chondroitin Sulfate vs NSAID (function):** Knee OA **6 months** (n=2): *Not significant* ⨁⨁◯◯ **12 months** (n=2): *Not significant* ⨁⨁⨁◯ **Chondroitin Sulfate vs NSAID (withdrawal due to adverse events):** Knee OA (n=3): *Not significant* ⨁⨁⨁◯ **Chondroitin Sulfate vs paracetamol (pain):** Knee OA **6 months** (n=1): *Not significant* ⨁⨁◯◯ **Chondroitin Sulfate vs paracetamol (withdrawal due to adverse events):** Knee OA (n=1): Not significant ⨁⨁⨁◯

Authors' conclusion:
"The clinical findings of this report are extracted from a substantial body of evidence of low to moderate quality. Patients treated with CS report slightly greater reductions in osteoarthritic pain up to 6 months compared to placebo, but no difference compared to NSAIDs. The relative benefits are not demonstrated beyond 6 months. The rate of serious adverse events related to CS use is low, noting that this estimate is based on evidence with limited sample sizes and 12 months of follow-up."

Singh et al. 2016, [13]
Chondroitin for osteoarthritis (Review)

43 RCTs included - Qualitative analysis: 39 RCTs - Quantitative analysis: 16 RCTs	**Population:** Adult patients with osteoarthritis (OA) in any joint **Intervention:** Use of oral chondroitin alone or in combination with other oral drugs such as glucosamine **Control:**	**Chondroitin vs placebo** Short term (<6 months) **Pain** (n=8): SMD –0.51 (95 % CI, –0.74 to –0.28) **Function** (n=8): *Not significant* Long term (>6 months)

	Placebo or active medications including NSAIDs, analgesics (e.g., acetaminophen), opioid pain-relieving medications, glucosamine or other "herbal" medications, or other comparator oral medications	**Pain** (n=6): SMD –0.39 (95 % CI, –0.78 to 0.00) **Function** (n=6): *Not significant* **Chondroitin + Glucosamine vs placebo** Short term (<6 months) **Pain** (n=3): *Not significant* **Function** (n=2): **Not significant** Long term (>6 months) **Pain** (n=2): *Not significant* **Function** (n=2): *Not significant* **Chondroitin + Glucosamine vs NSAID** Short term (<6 months) **Pain** (n=2): *Not significant* **Function** (n=1): *Not significant* Long term (>6 months) **Pain** (n=3): *Not significant* **Function** (n=1): *Not significant*

Authors' conclusion:
"The improvement in joint pain with chondroitin (alone or in combination with glucosamine) in participants with osteoarthritis was clinically meaningful and statistically significantly better than placebo, based on trials of mostly low quality."
[...]
"Most evidence for chondroitin comes from small trials. [...] Well-designed high-quality RCTs of chondroitin in participants with early and late osteoarthritis are desirable because they can add valuable information to knowledge gaps in this area. Larger samples and appropriate controls (placebo or NSAIDs) are needed, and trials need to provide longer follow-up and closer monitoring so investigators can see long-term effects and detect any safety concerns."

Gregori et al. 2018, [12]
Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis A Systematic Review and Meta-analysis

Bayesian network meta-analysis (NMA) 47 RCTs (22 037 participants) included in NMA	**Population:** Patients with osteoarthritis (OA) in the knee **Intervention:** Any active pharmacological intervention alone or in combination with another intervention with a follow-up period was at least 1 year **Control:**	**Treatment vs placebo** Chondroitin sulfate: **Pain** (n=5): *Not significant* **Function** (n=3): *Not significant* Glucosamine sulfate: **Pain** (n=2): SMD –0.29

	Active control (another active pharmacological treatment), placebo or no treatment	(95% CrI: –0.49 to –0.09) **Function** (n=2): SMD –0.32 (95% CrI: –0.52 to –0.12) <u>Glucosamines:</u> **Pain** (n=3): *Not significant* **Function** (n=3): *Not significant* <u>Glucosamines + Chondroitin sulfate:</u> **Pain** (n=2): *Not significant* **Function** (n=2): *Not significant*

Authors' conclusion:
"In this systematic review and network meta-analysis of studies of patients with knee osteoarthritis and at least 12 months of follow-up, there was uncertainty around the estimates of effect size for change in pain for all comparisons with placebo. Larger RCTs are needed to resolve the uncertainty around efficacy of medications for knee osteoarthritis."

Beaudart et al. 2020, [10]
Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon

Bayesian network meta-analysis (NMA) 80 RCTs included in NMA: - 79 RCTs (15 609 participants) included in NMA of pain outcome - 55 RCTs (13 655 participants) included in NMA of function outcome	**Population:** Patients with osteoarthritis (OA) in the knee **Intervention:** Any pharmacological treatment, currently prescribed or recommended, administrated during a continuous period of 6 months or more **Control:** Active control (another active pharmacological treatment) or placebo	**Treatment vs placebo** <u>Prescription grade Chondroitin sulfate:</u> **Pain** (n=10): SMD –0.26 (95% CrI: –0.44 to –0.08) **Function** (n=5): *Not significant* <u>Chondroitin sulfate:</u> **Pain** (n=2): *Not significant* **Function** (n=4): *Not significant* <u>Prescription grade Crystalline Glucosamine sulfate:</u> **Pain** (n=3): SMD –0.29 (95% CrI: –0.58 to 0.00) **Function** (n=3): SMD –0.44 (95% CrI: –0.66 to –0.21) <u>Glucosamine sulfate</u>: **Pain** (n=5): *Not significant* **Function** (n=5): *Not significant*

		Glucosamine sulfate + Chondroitin sulfate **Pain** (n=5): *Not significant* **Function** (n=5): *Not significant*

Authors' conclusion:
"Our results support the view that pCS and pCGS are more effective in reducing pain in knee OA than other glucosamine or chondroitin preparations, which do not provide any significant clinical benefit [...]. "

Eriksen et al. 2014, [11]
Risk of Bias and Brand Explain the Observed Inconsistency in Trials on Glucosamine for Symptomatic Relief of Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials

25 Randomized or quasi-randomized controlled trials (3458 participants)	**Population:** Adult patients with osteoarthritis (OA) in any synovial joint **Intervention:** Glucosamine **Control:** Placebo	**Treatment vs placebo** Glucosamine, all brands: **All studies** (n=25): SMD –0.58 (95% CI, –0.90 to –0.26) **Low RoB** (n=8): *Not significant* Glucosamine, Rottapharm/Madaus: **All studies** (n=12): SMD –1.05 (95% CI, –1.43 to –0.68 **Low RoB** (n=3): SMD –0.27 (95% CI, –0.43 to –0.12) Glucosamine, other brands: **All studies** (n=13): *Not significant* **Low RoB** (n=5): *Not significant*

Authors' conclusion:
"We are confident that glucosamine by and large has no clinically important effect. An exception to this statement may be the results repeatedly produced by studies of the product from Rottapharm/Madaus; although the possible biochemical background for this is speculative. [...] [Further research] would imply both a confirmatory trial without industry involvement in order to omit industry bias and a basic pharmacologic demonstration of specific properties of the Rottapharm/Madaus crystalline sulfate preparations."

CI = Confidence Interval; **CS** = Chondroitin Sulfate; **CrI** = Credibility Interaval; **MD** = Mean difference; **NMA** = Network Meta-Analysis; **NSAID** = Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; **OA** = Osteoarthritis; **pCGS** = Prescription grade Crystalline Glucosamine Sulfate; **pCS** = Prescription grade Chondroitin Sulfate; **RCT** = Randomised Controlled Trial; **RoB** = Risk of Bias; **SMD** = Standardised Mean Difference

SBU:s upplysningstjänst inkluderade totalt 18 systematiska översikter med hög risk för bias [16–33]. Resultat och slutsatser presenteras inte i text och tabell eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara för hög.

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Emma Palmqvist Wojda (utredare), Idha Kurtsdotter (utredare), Sara Fundell (projektadministratör), Laura Lintamo (produktsamordnare), Per Lytsy (intern sakkunnig) samt Irene Edebert (tillförordnad avdelningschef) vid SBU.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar. Stockholm: Socialstyrelsen; 2021. Nationella riktlinjer. [accessed December 17 2021]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/rorelseorganens-sjukdomar/.
2. Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, Jain SK. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. Glycoconj J. 2016;33(5):693-705. Available from: https://doi.org/10.1007/s10719-016-9665-3.
3. Salazar J, Bello L, Chavez M, Anez R, Rojas J, Bermudez V. Glucosamine for osteoarthritis: biological effects, clinical efficacy, and safety on glucose metabolism. Arthritis. 2014;2014:432463. Available from: https://doi.org/10.1155/2014/432463.
4. Ämnesguiden. Uppsala: Läkemedelsverket. [updated Sep 16 2020; accessed Mar 24 2022]. Available from: https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/kopa-anvanda-och-hantera/vad-ar-ett-lakemedel/amnesguiden#hmainbody1.
5. Sök läkemedelsfakta. Uppsala: Läkemedelsverket. [accessed Mar 24 2022]. Available from: https://www.lakemedelsverket.se/sv/sok-lakemedelsfakta?activeTab=1.
6. Närliggande produkter till kosttillskott. Uppsala: Livsmedelsverket. [updated Mar 1 2022; accessed Mar 24 2022]. Available from: https://kontrollwiki.livsmedelsverket.se/artikel/82/narliggande-produkter-till-kosttillskott.
7. FOPH. Chondroitin sulfate in osteoarthritis. Bern: Federal Office of Public Health (FOPH); 2020. Project number 18.011565. [accessed Mar 24 2022]. Available from: https://www.aramis.admin.ch/Default?DocumentID=65884&Load=true.
8. Risker med kosttillskott. Uppsala: Livsmedelsverket. [updated Dec 8 2021; accessed Feb 28 2022]. Available from: https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/kosttillskott/risker-med-kosttillskott.
9. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007;7:10. Available from: https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10.
10. Beaudart C, Lengele L, Leclercq V, Geerinck A, Sanchez-Rodriguez D, Bruyere O, et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. Drugs. 2020;80(18):1947-59. Available from: https://doi.org/10.1007/s40265-020-01423-8.
11. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, Bliddal H, Juhl C, Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(12):1844-55. Available from: https://doi.org/10.1002/acr.22376.

12. Gregori D, Giacovelli G, Minto C, Barbetta B, Gualtieri F, Azzolina D, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;320(24):2564-79. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2018.19319.
13. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1(1):CD005614. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2.
14. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, Veronese N, Reginster JY. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. Adv Ther. 2019;36(5):1085-99. Available from: https://doi.org/10.1007/s12325-019-00921-w.
15. Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, et al. Treatment of osteoarthritis of the knee: an update review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Comparative Effectiveness Reviews, No 190. [accessed Mar 24 2022]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447543/.
16. Batool F, Sohail M, Ashraf F, Rana B, Mahmood F, Tanveer S. Clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin sulphate in treatment of osteoarthritis. Int J Pharm Sci Res. 2015;6(2):541-45.
17. Knapik JJ, Pope R, Hoedebecke SS, Schram B, Orr R. Effects of Oral Chondroitin Sulfate on Osteoarthritis-Related Pain and Joint Structural Changes: Systematic Review and Meta-Analysis. J Spec Oper Med. 2019;19(1):113-24.
18. Knapik JJ, Pope R, Hoedebecke SS, Schram B, Orr R, Lieberman HR. Effects of Oral Glucosamine Sulfate on Osteoarthritis-Related Pain and Joint-Space Changes: Systematic Review and Meta-Analysis. J Spec Oper Med. 2018;18(4):139-47.
19. Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Woratanarat P, Thakkinstian A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Med Res. 2015;20:24. Available from: https://doi.org/10.1186/s40001-015-0115-7.
20. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arch Orthop Trauma Surg. 2022. Available from: https://doi.org/10.1007/s00402-021-04326-9.
21. Ogata T, Ideno Y, Akai M, Seichi A, Hagino H, Iwaya T, et al. Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2018;37(9):2479-87. Available from: https://doi.org/10.1007/s10067-018-4106-2.
22. Reginster JY, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. Aging Clin Exp Res. 2021;33(1):37-47. Available from: https://doi.org/10.1007/s40520-020-01643-8.
23. Runhaar J, Rozendaal RM, van Middelkoop M, Bijlsma HJW, Doherty M, Dziedzic KS, et al. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank. Ann

Rheum Dis. 2017;76(11):1862-9. Available from: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211149.
24. Schneider H, Maheu E, Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with Structum®. Open Rheumatology Journal. 2012;6(1):183-9.
25. Simental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Vilchez-Cavazos F, Acosta-Olivo CA, Pena-Martinez VM, Simental-Mendia LE. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Rheumatol Int. 2018;38(8):1413-28. Available from: https://doi.org/10.1007/s00296-018-4077-2.
26. Stuber K, Sajko S, Kristmanson K. Efficacy of glucosamine, chondroitin, and methylsulfonylmethane for spinal degenerative joint disease and degenerative disc disease: a systematic review. J Can Chiropr Assoc. 2011;55(1):47-55.
27. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Int J Clin Pract. 2013;67(6):585-94.
28. Xie F, Tanvejsilp P, Campbell K, Gaebel K. Cost-effectiveness of pharmaceutical management for osteoarthritis pain: a systematic review of the literature and recommendations for future economic evaluation. Drugs Aging. 2013;30(5):277-84. Available from: https://doi.org/10.1007/s40266-013-0062-3.
29. Yang W, Sun C, He SQ, Chen JY, Wang Y, Zhuo Q. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis-a Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Gen Intern Med. 2021;36(7):2085-93. Available from: https://doi.org/10.1007/s11606-021-06755-z.
30. Zeng C, Wei J, Li H, Wang YL, Xie DX, Yang T, et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. Sci Rep. 2015;5:16827. Available from: https://doi.org/10.1038/srep16827.
31. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Surg Res. 2018;13(1):170. Available from: https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5.
32. Zhu X, Wu D, Sang L, Wang Y, Shen Y, Zhuang X, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(4):595-602.
33. Zou K, Wong J, Abdullah N, Chen X, Smith T, Doherty M, et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: Meta-Analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2016;75(11):1964-70.
34. Schneider H, Maheu E, Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structum((R)). Open

Rheumatol J. 2012;6:183-9. Available from: https://doi.org/10.2174/1874312901206010183.

Bilaga 1 Litteratursökning

Detta är en kombinerad sökstrategi för detta svar samt Upplysningstjänstens svar nr ut202208 Växtbaserade preparat vid artros.

CINAHL via EBSCO 14 February 2022

Title: Dietary supplements for treating osteoarthritis

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
1. TI (osteoarthritis OR gonarthrosis OR coxarthrosis OR arthrosis OR osteoarthrosis OR osteo-arthritis OR (degenerative N2 arthritis)) OR AB (osteoarthritis OR gonarthrosis OR coxarthrosis OR arthrosis OR osteoarthrosis OR osteo-arthritis OR (degenerative N2 arthritis)) OR SU (osteoarthritis OR gonarthrosis OR coxarthrosis OR arthrosis OR osteoarthrosis OR osteo-arthritis OR (degenerative N2 arthritis))	43,059
Intervention: Dietary supplements	
2. TI (glucosamine OR acetylglucosamine OR "n-acetylglucosamine" OR "n-acetyl-d-glucosamine" OR chondroitin OR nutraceutical* OR pharmaconutraceutical OR pharmaconutrition OR nutrient* OR curcumin OR demethoxycurcumin OR didemethoxycurcumin OR bisdemethoxycurcumin OR turmeric) OR AB (glucosamine OR acetylglucosamine OR "n-acetylglucosamine" OR "n-acetyl-d-glucosamine" OR chondroitin OR nutraceutical* OR pharmaconutraceutical OR pharmaconutrition OR nutrient* OR curcumin OR demethoxycurcumin OR didemethoxycurcumin OR bisdemethoxycurcumin OR turmeric) OR SU (glucosamine OR acetylglucosamine OR "n-acetylglucosamine" OR "n-acetyl-d-glucosamine" OR chondroitin OR nutraceutical* OR pharmaconutraceutical OR pharmaconutrition OR nutrient* OR curcumin OR demethoxycurcumin OR didemethoxycurcumin OR bisdemethoxycurcumin OR turmeric) OR TI ("diet* supplement*" OR "functional food*" OR herb* OR plant OR collagen OR harpagophytum OR "hyaluronic acid" OR vitamin* OR mineral) OR AB ("diet* supplement*" OR "functional food*" OR herb* OR plant OR collagen OR harpagophytum OR "hyaluronic acid" OR vitamin* OR mineral) OR SU ("diet* supplement*" OR "functional food*" OR herb* OR plant OR collagen OR harpagophytum OR "hyaluronic acid" OR vitamin* OR mineral) OR TI ("fish oil*" OR "omega 3" OR "n-3 fatty acid*" OR pufa OR "Green-lipped mussel" OR "Perna canaliculus" OR ((rose N1 (hip OR heb)) OR rosehip OR roseheb OR rosehaw) OR methylsulfonylmethane OR "methyl sulfonmethane" OR "methyl sulfone" OR "dimethyl sulfone") OR AB ("fish oil*" OR "omega 3" OR "n-3 fatty acid*" OR pufa OR "Green-lipped mussel" OR "Perna canaliculus" OR ((rose N1 (hip OR heb)) OR rosehip OR roseheb OR rosehaw) OR methylsulfonylmethane OR "methyl sulfonmethane" OR "methyl sulfone" OR "dimethyl sulfone") OR SU ("fish oil*" OR "omega 3" OR "n-3 fatty acid*" OR pufa OR "Green-lipped mussel" OR "Perna canaliculus" OR ((rose N1 (hip OR heb)) OR rosehip OR roseheb OR rosehaw) OR methylsulfonylmethane OR "methyl sulfonmethane" OR "methyl sulfone" OR "dimethyl sulfone")	263,621
Study types: Systematic reviews	
3. TI ((systematic N3 review) OR "meta analys*" OR metaanalys*) OR AB ((systematic N3 review) OR "meta analys*" OR metaanalys*) OR PT ((systematic N3 review) OR "meta analys*" OR metaanalys*)	
Combined sets:	
4. 1 AND 2	4,700
5. 3 AND 4	370
Limits:	
6. From 2011 -	294

Final result	
5 AND 6	294

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract; **AU** = Author; **DE** = Term from the thesaurus; **MH** = Exact Subject Heading from CINAHL Subject Headings; **MM** = Major Concept; **TI** = Title; **TX** = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields; **ZC** = Methodology Index; ***** = Truncation; **" "** = Citation Marks; searches for an exact phrase; **N** = Near Operator (N) finds the words if they are a maximum of x words apart from one another, regardless of the order in which they appear.; **W** = Within Operator (W) finds the words if they are within x words of one another, in the order in which you entered them.

KSR Evidence 10 February 2022

Title: Dietary supplements for treating osteoarthritis

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
1. osteoarthritis OR gonarthrosis OR coxarthrosis OR arthrosis OR osteoarthrosis OR osteo-arthritis OR (degenerative NEAR/2 arthritis) in All text	2,370
Intervention: Dietary supplements	
2. glucosamine OR acetylglucosamine OR "n-acetylglucosamine" OR "n-acetyl-d-glucosamine" OR chondroitin OR nutraceutical* OR pharmaconutraceutical OR pharmaconutrition OR nutrient* OR curcumin OR demethoxycurcumin OR didemethoxycurcumin OR bisdemethoxycurcumin OR turmeric OR zingibera*OR "diet* supplement*" OR "functional food*" OR phytotherapy* OR herb* OR plant OR collagen OR harpagophytum OR "hyaluronic acid" OR vitamin* OR mineral OR "fish oil*" OR "omega 3" OR "n-3 fatty acid*" OR pufa OR "Green-lipped mussel" OR "Perna canaliculus" OR ((rose NEAR/1 (hip OR heb)) OR rosehip OR roseheb OR rosehaw) OR methylsulfonylmethane OR "methyl sulfonmethane" OR "methyl sulfone" OR "dimethyl sulfone" in All text	9,430
Combined sets	
3. 1 AND 2	343
Limits:	
4. From 2011 -	
Final result	
3 AND 4	340

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author; MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; **this term only** = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy; **:ti** = Title; **:ab** = Abstract; **:kw** = Keyword; ***** = Truncation; **" "** = Citation Marks; searches for an exact phrase; **CDSR** = Cochrane Database of Systematic Review; **Cochrane Protocols** = Protocols of systematic reviews registered in Cochrane Library; **CENTRAL** = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

Embase via Elsevier 10 February 2022

Title: Dietary supplements for treating osteoarthritis

	Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis		
1.	'osteoarthritis'/exp OR 'arthrosis':ti,ab,kw OR 'osteo-arthritis':ti,ab,kw OR 'osteo-arthrosis':ti,ab,kw OR 'osteoarthritis':ti,ab,kw OR 'osteoarthrosis':ti,ab,kw OR 'gonarthrosis':ti,ab,kw OR 'coxarthrosis':ti,ab,kw	164,542
2.	(degenerative NEXT/2 arthritis):ti,ab,kw	1,736
3.	*1 OR 2*	*165,144*
Intervention: Dietary supplements		
4.	'glucosamine'/exp OR 'chondroitin sulfate'/de	32,234
5.	'glucosamine':ti,ab,kw OR 'acetylglucosamine':ti,ab,kw OR 'n-acetylglucosamine':ti,ab,kw OR 'n-acetyl-d-glucosamine':ti,ab,kw OR 'chondroitin':ti,ab,kw	42,758
6.	'diet supplementation'/de OR 'vitamin supplementation'/de OR 'mineral supplementation'/de OR 'diet* supplement*':ti,ab,kw	149,105
7.	'functional food'/de OR 'functional food':ti,ab,kw	10,161
8.	'nutraceutical*':ti,ab,kw OR 'pharmaconutraceutical':ti,ab,kw OR 'pharmaconutrition':ti,ab,kw OR 'nutrient*':ti,ab,kw OR 'pharmaconutrition'/de	207,647
9.	'herb*':ti,ab,kw OR 'plant':ti,ab,kw OR 'plant extract'/exp	763,069
10.	'curcumin'/exp OR 'curcuma longa'/exp OR 'curcuma longa extract'/exp	449,306
11.	'fish oil'/exp OR 'omega 3 fatty acid'/exp OR 'polyunsaturated fatty acid'/exp OR 'perna canaliculus'/exp	65,817
12.	'fish oil*':ti,ab,kw OR 'omega 3':ti,ab,kw OR 'n-3 fatty acid*':ti,ab,kw OR 'pufa':ti,ab,kw OR 'green-lipped mussel':ti,ab,kw OR 'perna canaliculus':ti,ab,kw	46,527
13.	'rose':ti,ab,kw AND next:ti,ab,kw AND ('hip':ti,ab,kw OR 'heb':ti,ab,kw) OR 'rosehip':ti,ab,kw OR 'roseheb':ti,ab,kw OR 'rosehaw':ti,ab,kw	204
14.	'harpagophytum'/exp OR 'harpagophytum':ti,ab,kw OR 'devil claw':ti,ab,kw OR 'devil`s claw':ti,ab,kw OR 'devils claw':ti,ab,kw	492
15.	'vitamin'/exp OR 'mineral'/de OR 'vitamin*':ti,ab,kw OR 'minerals':ti,ab,kw	852,968
16.	'hyaluronic acid'/de OR 'hyaluronic acid':ti,ab,kw	52,747
17.	'collagen'/de OR 'collagen':ti,ab,kw	298,931
18.	'dimethyl sulfone'/de OR 'dimethyl sulfone' OR 'dimethylsulfone' OR 'methyl sulfone' OR 'methylsulfonylmethane'	956
19.	*4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18*	*2,348,120*
Study types: Systematic reviews		

20.	'systematic review'/de OR 'meta analysis'/exp OR 'cochrane database syst rev':ta OR ((systematic NEAR/3 review):ti,ab) OR 'meta analys*':ti,ab OR metaanalys*:ti,ab	63,012
Combined sets		
21.	*3 AND 19*	*24,305*
22.	*21 AND 20*	*1,243*
Limits		
23.	22 AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py)	940
Final result		
	23	**940**

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary; **/exp** = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy; **/mj** = Major Topic; **:ab** = Abstract; **:au** = Author; **:ti** = Article Title; **:ti,ab** = Title or abstract; ***** = Truncation; **' '** = Citation Marks; searches for an exact phrase; **NEAR/n** = Requests terms that are within 'n' words of each other in either direction; **NEXT/n** = Requests terms that are within 'n' words of each other in the order specified

Medline via OvidSP 10 February 2022

Title: Dietary supplements for treating osteoarthritis

Search terms		Items found
Population: Osteoarthritis		
1.	exp osteoarthritis/	70,684
2.	(Osteoarthritis or Gonarthrosis or Coxarthrosis or Arthrosis or Osteoarthrosis or Osteo-arthritis).tw,kw.	85,517
3.	(degenerative adj2 arthritis).tw,kw.	1,482
4.	*or/1–3*	*106,384*
Intervention: Dietary supplements		
5.	exp Glucosamine/ or Chondroitin/	17,836
6.	(glucosamine or acetylglucosamine or "n-acetylglucosamine" or "n-acetyl-d-glucosamine" or chondroitin).tw,kw	37,456
7.	exp Dietary Supplements/	90,842
8.	diet* supplement*.tw,kw.	32,817
9.	Functional Food/	2,476
10.	functional food.tw,kw.	6,149
11.	(nutraceutical* or pharmaconutraceutical or pharmaconutrition or nutrient*).tw,kw.	176,748
12.	(herb* or plant).tw,kw.	510,626
13.	Phytotherapy/ or exp Plant Extracts/ or "Plants, Medicinal"/ or exp Zingiberaceae/	244,523
14.	(curcumin or demethoxycurcumin or didemethoxycurcumin or bisdemethoxycurcumin or turmeric).tw,kw.	19,027
15.	(fish oil* or omega 3 or n-3 fatty acid* or PUFA or Green-lipped mussel or Perna canaliculus).tw,kw.	37,140
16.	((rose adj (hip or heb)) or rosehip or roseheb or rosehaw).tw,kw.	200
17.	collagen/ or collagen.tw,kw.	227,055
18.	Harpagophytum.tw,kw.	190
19.	Hyaluronic Acid/ or hyaluronic acid.tw,kw.	32,727
20.	vitamins/ or vitamin*.tw,kw.	246,642
21.	minerals/ or minerals.tw,kw.	46,356
22.	(Methylsulfonylmethane or methyl sulfonmethane or methyl sulfone or dimethyl sulfone).tw,kw.	411
23.	*or/5–22*	*1,490,134*
Study types: Systematic reviews		

24.	(Systematic Review or Meta-Analysis).pt. or Cochrane Database Syst Rev.ja. or ((systematic adj3 review) or "meta analys*" or metaanalys*).ti,ab.	374,538
Combined sets		
25.	*4 and 23*	*11,259*
26.	*25 and 24*	*564*
Limits		
27	limit 26 to yr="2011 -Current"	459
Final result		
	27	**459**

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. = Abstract; **.ab,ti.** = Abstract or title; **.af.** = All fields; **Exp** = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; **.sh.** = Term from the Medline controlled vocabulary; **.ti.** = Title; **/** = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy; ***** = Focus (if found in front of a MeSH-term); *** or $** = Truncation (if found at the end of a free text term); **.mp** = Text, heading word, subject area node, title; **" "** = Citation Marks; searches for an exact phrase; **ADJn** = Positional operator that lets you retrieve records that contain your terms (in any order) within a specified number (n) of words of each other.

Scopus via Elsevier 10 February 2022

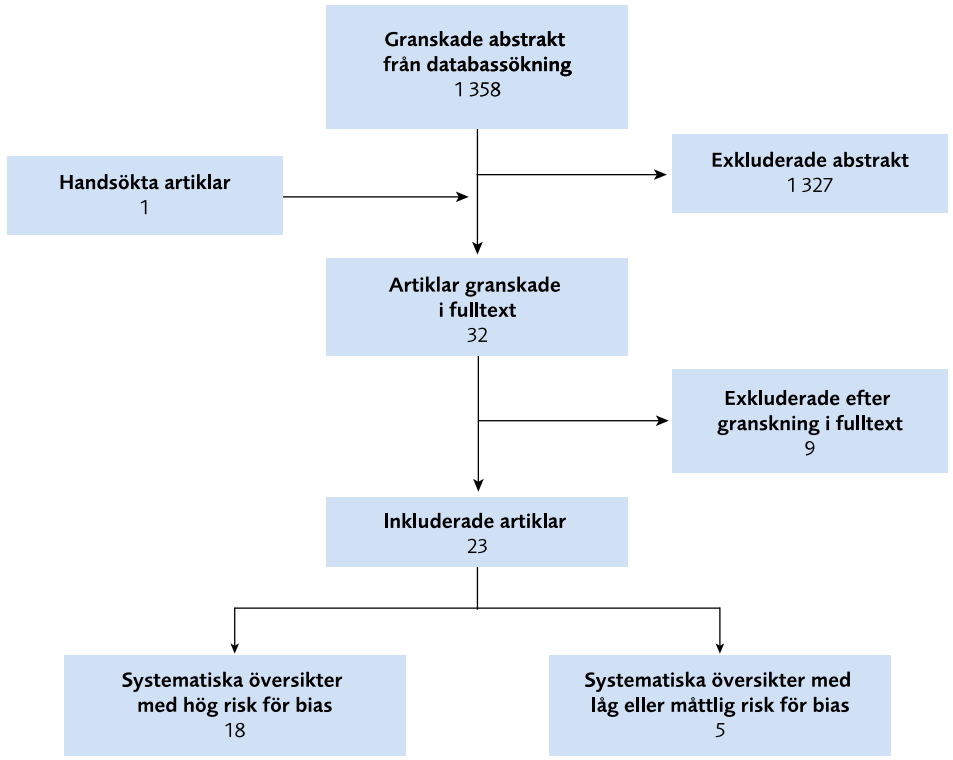
Title: Dietary supplements for treating osteoarthritis

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
1. TITLE-ABS-KEY ((osteoarthritis OR gonarthrosis OR coxarthrosis OR arthrosis OR osteoarthrosis OR osteo-arthritis) OR (degenerative W/2 arthritis))	148,774
Intervention: Dietary supplements	
2. TITLE-ABS-KEY (glucosamine OR acetylglucosamine OR "n-acetylglucosamine" OR "n-acetyl-d-glucosamine" OR chondroitin OR nutraceutical* OR pharmaconutraceutical OR pharmaconutrition OR nutrient* OR curcumin OR demethoxycurcumin OR didemethoxycurcumin OR bisdemethoxycurcumin OR turmeric OR zingibera* OR; "diet* supplement*" OR "functional food*" OR phytotherap* OR herb* OR plant OR collagen OR harpagophytum OR "hyaluronic acid" OR vitamin* OR mineral OR "fish oil*" OR "omega 3" OR "n-3 fatty acid*" OR pufa OR "Green-lipped mussel" OR "Perna canaliculus" OR (rose W/1 (hip OR heb)) OR rosehip OR roseheb OR rosehaw OR methylsulfonylmethane OR "methyl sulfonmethane" OR "methyl sulfone" OR "dimethyl sulfone")	4,895,882
Study types: Systematic reviews	
3. TITLE-ABS-KEY ((systematic W/2 review) OR "meta analys*" OR metaanalys*) OR (SRCTITLE (cochrane) AND DOCTYPE (re))	
Combined sets	
4. 1 AND 2	21,314
5. 4 AND 3	1,308
Limits	
6. From 2011 -	
Final result	
5 AND 6	**980**

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

TITLE-ABS-KEY = Title or abstract or keywords; **ALL** = All fields; **PRE/n** = "precedes by". The first term in the search must precede the second by a specified number of terms (n).; **W/n** = "Within". The terms in the search must be within a specified number of terms (n) in any order.; ***** = Truncation; **" "** = Citation Marks; searches for an exact phrase; **LIMIT-TO (SRCTYPE, "j"** = Limit to source type journal; **LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar"** = Limit to document type article; **LIMIT-TO (DOCTYPE, "re"** = Limit to document type review

Bilaga 2 Flödesschema över inkluderade studier



Bilaga 3 Artiklar som exkluderats efter fulltextläsning

Exkluderade artiklar	Orsak till exklusion
Glukosamin och kondroitin	
Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, Veronese N, Reginster JY. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. Adv Ther. 2019;36(5):1085-99. Available from: https://doi.org/10.1007/s12325-019-00921-w.	Stort överlapp av studier med nyare inkluderade översikter och samstämmiga resultat
de Souza RF, Lovato da Silva CH, Nasser M, Fedorowicz Z, Al-Muharraqi MA. Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2012(4):CD007261. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD007261.pub2.	Fel population
Melo G, Casett E, Stuginski-Barbosa J, Guerra ENS, Fernandes DA, Porporatti AL, et al. Effects of glucosamine supplements on painful temporomandibular	Fel population

joint osteoarthritis: A systematic review. J Oral Rehabil. 2018;45(5):414-22. Available from: https://doi.org/10.1111/joor.12616.	
Sodha R, Sivanadarajah N, Alam M. The use of glucosamine for chronic low back pain: A systematic review of randomised control trials. BMJ Open. 2013;3(6). Available from: http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001167 http://bmjopen.bmj.com/content/3/6/e001167.full.pdf+html.	Fel population
Fernández-Martín S, González-Cantalapiedra A, Muñoz F, García-González M, Permuy M, López-Peña M. Glucosamine and chondroitin sulfate: Is there any scientific evidence for their effectiveness as disease-modifying drugs in knee osteoarthritis preclinical studies?—a systematic review from 2000 to 2021. Animals. 2021;11(6). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ani11061608.	Fel population - djurstudier
Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(2):CD005117. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD005117.pub3.	Fel intervention
Machado E, Machado P, Cunali PA. Use of chondroitin sulphate and glucosamine sulphate in degenerative changes in TMJ: A systematic review. Dental Press J Orthod. 2012;17(4):19.e1-.e5.	Fel utfall
Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, et al. Treatment of osteoarthritis of the knee: an update review [Internet]. 2017:91.	Stort överlapp av studier med nyare inkluderade översikter och samstämmiga resultat
Smedslund G, Kjeken I, Musial F, Sexton J, Østerås N. Interventions for osteoarthritis pain: A systematic review with network meta-analysis of existing Cochrane reviews. Osteoarthr Cartil Open. 2022;4(2). Available from: https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2022.100242.	Fel publikationstyp

Bilaga 4 Risk för bias hos relevanta systematiska översikter

Referens	RoB*	Kommentar
Beaudart et al 2020, [10]	Måttlig	Saknar evidensgradering.
Eriksen et al 2014, [11]	Måttlig	Saknar lista över exkluderade artiklar samt bristande hantering av jäv.
FOPH (Jacobsen et al) 2020, [7]	Måttlig	HTA-rapport. Protokoll för översikten saknas.
Gregori et al 2018, [12]	Måttlig	Saknar lista över exkluderade artiklar samt bristande hantering av jäv.
Singh et al 2015, [13]	Måttlig	Relativt enkel, men funktionell sökstrategi.

Batool et al 2015, [16]	Hög	Brister i redovisning av sökstrategi – går ej att bedöma risken för att relevanta studier har missats.
Knapik et al 2018, [18]	Hög	Information om dubbelgranskning vid val av studier saknas – risk för att relevanta studier har missats.
Knapik et al 2019, [17]	Hög	Brister i sökstrategi – risk för att relevanta studier har missats.
Kongtharvonskul et al 2015, [19]	Hög	Brister i sökstrategi – risk för att relevanta studier har missats.
Meng et al 2022, [20]	Hög	Brister i redovisning av sökstrategi – går ej att bedöma risken för att relevanta studier har missats.
Ogata et al 2018, [21]	Hög	Information om dubbelgranskning vid val av studier saknas – risk för att relevanta studier har missats.
Reginster et al 2021, [22]	Hög	Brister i sökstrategi – risk för att relevanta studier har missats.
Runhaar et al 2017, [23]	Hög	Brister i redovisning av sökstrategi – går ej att bedöma risken för att relevanta studier har missats. IPD-analys, lyckas endast inkludera 5 av 21 relevanta studier i analysen – stor risk för snedvridning av resultaten.
Schneider et al 2012, [34]	Hög	Information om dubbelgranskning vid val av studier saknas – risk för att relevanta studier har missats.
Simental-Mendia et al 2018, [25]	Hög	Brister i redovisning av sökstrategi – går ej att bedöma risken för att relevanta studier har missats.
Stuber et al 2011, [26]	Hög	Brister i redovisning av sökstrategi – går ej att bedöma risken för att relevanta studier har missats.
Wu et al 2013, [27]	Hög	Brister i redovisning av sökstrategi – går ej att bedöma risken för att relevanta studier har missats.
Xie et al 2013, [28]	Hög	Brister i sökstrategi – risk för att relevanta studier har missats.
Yang et al 2021, [29]	Hög	Brister i sökstrategi – risk för att relevanta studier har missats.
Zeng et al 2015, [30]	Hög	Information om dubbelgranskning vid val av studier saknas – risk för att relevanta studier har missats.
Zhu et al 2018a, [31]	Hög	Brister i redovisning av sökstrategi – går ej att bedöma risken för att relevanta studier har missats.
Zhu et al 2018b, [32]	Hög	Brister i redovisning av sökstrategi – går ej att bedöma risken för att relevanta studier har missats.
Zou et al 2016, [33]	Hög	Information om dubbelgranskning vid val av studier saknas – risk för att relevanta studier har missats.

Bilaga 5 Granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/ systematiska fel hos systematiska översikter

Bilaga 5 Granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/ systematiska fel hos systematiska översikter (PDF)