



## Inhoud juli 2021 volume 20 nummer 6

### Editoriaal

- Planten als geneesmiddelen en als voedingssupplementen  
De redactie 66

### Duiding

- Wie komt in aanmerking voor verder diagnostisch onderzoek naar kanker bij onverklaard gewichtsverlies?  
Werner Van Peer, Tom Poelman 69
- Minder kans op coeliakie door introductie van gluten in de voeding van 4 maanden jonge zuigelingen?  
Nina Van Den Broecke 74

### Bondig

- Curcuma als behandeling voor knieartrose?  
Gert Laekeman 78



# Planten als geneesmiddelen en als voedingssupplementen

De redactie

*Zowel geneesmiddelen als voedingssupplementen kunnen geneeskrachtige planten of bereidingen ervan bevatten. De doosjes zijn vaak moeilijk van elkaar te onderscheiden. Toch schuilt achter de mooie verpakkingen een wereld van verschil.*

Wanneer de naam van een preparaat niet voorkomt in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium van het BCFI, is het geen geneesmiddel, maar wellicht een voedingssupplement. Zowel geneesmiddelen als voedingssupplementen hebben een bestaansrecht. We geven hier enkele praktische wenken voor de praktijk, uitgaande van kwaliteit, veiligheid en doeltreffendheid.

Voedingssupplementen leunen aan bij voeding. Ze stromen vlot door van producent naar verbruiker. Het is ondenkbaar dat iedere container vol aardappelen eerst in quarantaine geplaatst moet worden tot uitgebreide controles bewijzen dat het om aardappelen (*Solanum tuberosum*) gaat en dat ze geschikt zijn voor menselijke consumptie. Voedseltekort zou zich al snel manifesteren. Een vlotte doorstroming steunt op vertrouwen, bevestigd door geregelde steekproefsgewijze controles. Voedingssupplementen profiteren gedeeltelijk van deze continuïteit. We nemen aan dat ze ingrediënten bevatten die hun onschadelijkheid en eventueel hun nut bewezen hebben. Een producent van voedingssupplementen moet wel via het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) passeren vooraleer het preparaat te koop aan te bieden. Die passage noemen we *notificatie*. Daardoor is het FAVV op de hoogte van wat er in België circuleert. Binnen het FAVV onderzoekt de commissie van advies voor plantenbereidingen de kwaliteit van bepaalde voedingssupplementen. De producent blijft wel verantwoordelijk voor zijn product maar kan in gebreke gesteld worden bij afwijkingen.

Met wat voorafgaat, hebben we het luik kwaliteit gedeeltelijk aangesneden voor voedingssupplementen. In tegenstelling met de notificatie voor voedingssupplementen, worden geneesmiddelen *geregistreerd*. Dat gebeurt door de commissie voor kruidengeneesmiddelen (CKG) van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). Het kwaliteitsdossier van een geneesmiddel op basis van planten is omvangrijker dan dat van een klassiek geneesmiddel. Het begint met de kweek en collectie van het plantenmateriaal. De preparaten mogen geen herbiciden, pesticiden en zware metalen (kwik (Hg), lood (Pb); cadmium (Cd), arseen (As)) bevatten. Microbiologische contaminatie moet uitgesloten worden. De firma moet met een *flow chart* bewijzen dat niets aan het toeval werd overgelaten, van het identificeren, het uit de grond halen of plukken van de plant, over het bewerken (extraheren bijvoorbeeld) tot het conditioneren als een netjes verpakt geneesmiddel. De eisen worden steeds strenger, mede door Europese richtlijnen. De registratie van een geneesmiddel op basis van planten kan gemakkelijk twee jaar in beslag nemen. Een notificatie van een voedingssupplement is een kwestie van weken. Dat verklaart waarom producenten massaal kiezen voor notificatie in plaats van registratie.

Het naast elkaar bestaan van voedingssupplementen en geneesmiddelen geeft soms aanleiding tot bizarre situaties. Eenzelfde extract van Sint-Janskruid kan drie gedaanten aannemen: 1) een voedingssupplement voor een gezonde geest, 2) een voorschriftvrij geneesmiddel gebruikt bij neerslachtigheid en 3) een voorschriftplichtig geneesmiddel voor de behandeling van depressieve episoden. De keuze voor een van die gedaanten heeft belangrijke consequenties. Voor geneesmiddelen geldt een continue geneesmiddelenbewaking of farmacovigilantie en geneesmiddelen mogen uitsluitend afgeleverd worden in apotheken, al dan niet op voorschrift. De patiënt kan dus ten allen tijde rekenen op hulp van artsen en apothekers wanneer zich ongewenste effecten voordoen en als arts of apotheker weten we hoe we in dat geval moeten rapporteren aan het FAGG. Alle rapporten worden op Europees niveau onderzocht en gebundeld door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Wanneer het over geneesmiddelen op basis van planten gaat, is het belangrijk om de samenstelling nauwkeurig te beschrijven. Gewoon vermelden dat het om Curcuma gaat, helpt

ons geen stap verder. Op zijn minst moet de soort, bij voorkeur de Latijnse naam (bijvoorbeeld *Curcuma longa*) vermeld worden, alsook het plantendeel (bijvoorbeeld wortelstok), de karakteristieken van het extract (bijvoorbeeld droog extract, 25x geconcentreerd, extractiesolvent ethanol 96%), de gebruikte dosis en de duur van de behandeling. We houden rekening met interacties tussen geneesmiddelen op basis van planten en andere geneesmiddelen. Interacties komen in die mate voor dat men er een volledig boek kan aan wijden (1). Dezelfde bewaking kan men onmogelijk organiseren voor voedingssupplementen omdat het verdeelcircuit onbegrensd en de assistentie van professionele gezondheidswerkers niet vanzelfsprekend is. Te veel problemen blijven daardoor onder de radar en eventuele meldingen zijn van bedenkelijke kwaliteit. Wanneer een plant als voedingssupplement op de markt is in een land van de Europese Unie, moet België de commercialisatie toelaten gedurende 6 maanden. Indien België in die periode geen ernstige bezwaren uit, wordt de goedkeuring definitief. Sommige firma's geven de voorkeur aan apotheken als uniek verdeelcircuit voor hun voedingssupplementen. Dat laat toe de supplementen mee op te nemen in de medicatiehistoriek en mogelijke interacties met bijvoorbeeld chemotherapie op te volgen, zowel in het ziekenhuis als in de eerste lijn.

Maar zijn al die planten wel werkzaam? De therapeutische indicatie van geneesmiddelen op basis van planten steunt niet altijd op evidentie. Het in 2004 opgerichte *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) van EMA bestudeert het gebruik van planten in een therapeutische context. Volgens een Europese *Directive* mag men aan een plantenbereiding een therapeutische indicatie toekennen wanneer er minstens 30 jaar ervaring mee bestaat in een westerse context (bijvoorbeeld niet in China, India, Zuid-Amerika of Afrika) (2). We spreken dan van '*traditional use*'. Wanneer een plantenpreparaat een op evidentie gebaseerde therapeutische werkzaamheid heeft, volstaat 10 jaar ervaring in Europa en kan voor een bepaalde indicatie de status '*well established use*' toegekend worden. Dezelfde terminologie wordt gehanteerd voor combinaties van planten. Voedingssupplementen bestaan meestal uit allerlei combinaties (planten, vitamines, chemische substanties) die niet steunen op traditioneel gebruik, maar door de producent zo geconcipieerd zijn dat ze zich kunnen onderscheiden van de concurrentie. Dergelijke combinaties zijn niet toegelaten voor geneesmiddelen. Het HMPC bundelt alle informatie over *traditional* en *well established use* onder de vorm van monografieën (gelijkend op bijsluiters) en evaluatierapporten (gelijkend op reviewartikelen). Firma's mogen deze documenten gebruiken voor de registratie van hun plantaardig geneesmiddel. Het HMPC kan dus via deze weg de registratie van plantaardige geneesmiddelen in de Europese Unie faciliteren. De firma's moeten wel nog zelf de kwaliteit van hun preparaten aantonen. Ze zijn tevens gebonden aan de nationale wetgeving op reclame voor geneesmiddelen zonder voorschrift (3). Reclame voor voedingssupplementen mogen alleen gezondheidsbeweringen vermelden, geen therapeutische indicaties. Die beperking wordt echter vaak handig omzeild. Bijvoorbeeld voor saffraan stelt men dat het *doeltreffend is bij de behandeling van ernstige depressieve stoornissen in vergelijking met placebo*. Een dergelijke boodschap wekt de indruk dat saffraan onder al zijn therapeutische vormen helpt bij de behandeling van depressie, wat niet klopt. De patiëntenbijsluiter van een geneesmiddel en de samenvatting van de kenmerken van het product of SKP daarentegen bieden wel betrouwbare en geverifieerde informatie.

Op basis van peer review binnen de redactie over dit onderwerp formuleren we tot slot enkele aanbevelingen voor het beleid:

- Voedingssupplementen en geneesmiddelen op basis van planten moeten zich nog duidelijker van elkaar onderscheiden, en dit zowel voor de consument/patiënt (via bijvoorbeeld een duidelijk label op de verpakking) als voor de professionele gezondheidswerker (zoals een duidelijk onderscheid tussen gezondheidsbeweringen en therapeutische indicaties in de productinformatie).
- Zowel geneesmiddelen op basis van planten als voedingssupplementen moeten deel uitmaken van het medisch-farmaceutisch dossier, met het oog op detectie van ongewenste effecten, mogelijke interacties en interferentie met diagnostiek.
- De redactie is ten slotte bezorgd over het quasi onbegrensd circuleren van voedingssupplementen op Europees niveau. Deze situatie bemoeilijkt begeleiding door professionele gezondheidswerkers en toepassen van nationale regelgeving.

## Referenties

1. Williamson E, Driver S, Baxter K, Preston CL. Stockley's herbal medicines interactions. Online. Url: <https://about.medicinescomplete.com/publication/stockleys-herbal-medicines-interactions-2/> , website geraadpleegd op 17 april 2021.
2. European Medicines Agency. Url: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf) geraadpleegd op 17 april 2021.
3. Koninklijk besluit van 7 april 1995 betreffende de voorlichting en de reclame inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Belgisch Staatsblad 12 mei 1995. Url: <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/bsluit/1995/04/07/1995025096/justel> en [http://www.ejustice.just.fgov.be/doc/rech\\_n.html](http://www.ejustice.just.fgov.be/doc/rech_n.html)

# Wie komt in aanmerking voor verder diagnostisch onderzoek naar kanker bij onverklaard gewichtsverlies?

## Referentie

Nicholson BD, Aveyard P, Price SJ, et al. Prioritising primary care patients with unexpected weight loss for cancer investigation: diagnostic accuracy study. *BMJ* 2020;370:m2651. DOI: 10.1136/bmj.m2651

## Duiding

Werner van Peer, Huisarts praktijkhuis De Heuvel Boechout, praktijkassistent Centrum voor Huisartsgeneeskunde UAntwerpen en Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

## Klinische vraag

Wat is de voorspellende waarde van het diagnostisch argument ‘onverklaard gewichtsverlies’ voor de diagnose van kanker bij volwassen patiënten in een eerstelijnssetting en wat is de invloed van bijkomende parameters zoals leeftijd, geslacht, rookstatus en bijkomende klinische parameters (symptomen, ziekte tekens, abnormale bloedresultaten)?

## Achtergrond

‘Onverklaard gewichtsverlies’ komt vaak voor bij volwassenen die de huisarts bezoeken. In een grote retrospectieve cohortstudie in het Verenigd Koninkrijk zag men dat onverklaard gewichtsverlies bij 1,3% van de patiënten minstens eenmaal vermeld werd in het medisch dossier (1). Vaak wordt ‘onverklaard gewichtsverlies’ beschouwd als een niet-pluis gegeven bij de opvolging van chronische patiënten. Naast de associatie van onverklaard gewichtsverlies met kanker, die binnen een tijdsinterval van 3 maanden op iets meer dan één procent geschat wordt (1), moeten we ook denken aan gevorderd hartfalen, COPD, chronische nierinsufficiëntie, pancreasinsufficiëntie, malabsorptie en endocriene ziekten als organische oorzaken voor onverklaard gewichtsverlies (2). Bij een kwart van de patiënten met onverklaard gewichtsverlies wordt echter geen organische oorzaak gevonden (2). Ook psychiatrische oorzaken zijn vaak verantwoordelijk voor gewichtsverlies (2). Het is voor de clinicus dan ook een hele uitdaging om bij patiënten met onverklaard gewichtsverlies een juiste ‘triage’ door te voeren: Wie moeten we doorsturen voor een diagnostische oppuntstelling voor een ‘occulte kanker’ en bij wie kunnen we het ons veilig veroorloven ‘omzichtig af te wachten’?

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassen patiënten van 18 jaar of ouder, ingeschreven in een huisartsenpraktijk in het Verenigd Koninkrijk, bij wie in het elektronisch medisch dossier (EMD) binnen een observatieperiode van twaalf jaar (van januari 2000 tot december 2012) minstens eenmaal een code van onverklaard gewichtsverlies (gemiddeld gewichtsverlies van  $\geq 5\%$  binnen een tijdsinterval van 6 maanden) vermeld stond als aanmeldingsklacht, na anamnese, na het wegen tijdens een klinisch onderzoek of als onderdeel van een routine check-up; voor de datum waarop de code voor onverklaard gewichtsverlies gegeven werd (=de indexdatum) moesten er minstens voor een periode van 12 maanden dossiergegevens beschikbaar zijn
- exclusiecriteria: in het EMD opgenomen voorschrift voor orlistat of code van bariatrische heelkunde in de voorbije 6 maanden of diagnose van kanker voor de indexdatum
- uiteindelijke inclusie van 63 973 volwassen patiënten uit alle leeftijdsklassen vanaf 18 jaar, waarvan ongeveer de helft 60 jaar of ouder en 20% ouder dan 80 jaar; 42% mannen; 53% had een normale BMI en 26% rookte of had gerookt.

## Onderzoeksopzet

Diagnostisch cross-sectioneel onderzoek

- alle EMD's zijn op een geanonimiseerde manier opgenomen in de Clinical Practice Research Datalink (CPRD), die zelf gelinkt is aan het Britse nationale kankerregister
- de onderzoekers zochten in CPRD naar alle diagnoses van kanker binnen een interval van zes maanden na de indexdatum; non-melanoma huidkankers en kankers in situ werden uitgesloten
- sociodemografische gegevens voor en na de indexdatum werden geëxtraheerd
- codes die gerelateerd zijn aan ziekte tekens en symptomen, alsook bloedtesten binnen een tijdsinterval van drie maanden voor tot één maand na de indexdatum werden opgespoord.

## Uitkomstmeting

- diagnostische accuraatheid voor de diagnose van kanker, uitgedrukt in **positieve** en **negatieve voorspellende waarde** (PPV en NPV) en **positieve en negatieve likelihoodratio** (LR+ en LR-), van verschillende combinaties van onverklaard gewichtsverlies met leeftijd, geslacht, rookstatus, klinische tekens en abnormale bloedresultaten
- **multivariate analyse** voor de selectie van klinische tekens die het sterkst gecorreleerd zijn met kanker bij personen met onverklaard gewichtsverlies
- selectie van de meest aangevraagde bloedtesten, exclusie van sterk afwijkende resultaten en dichotomisering van continue resultaten als normaal of abnormaal.

## Resultaten

- de prevalentie van kanker binnen de 6 maanden na de indexdatum bedroeg 1,4%; 99,3% van de kankers werd gediagnosticeerd bij personen  $\geq 40$  jaar en 97,1% bij personen  $\geq 50$  jaar; in 24,2% van de gevallen ging het om longkanker, in 12,6% om darmkanker, in 11,3% om maag- en slokdarmkanker, in 8,81% om pancreaskanker en in 7,49% om een lymfoom
- de PPV van onverklaard gewichtsverlies voor de diagnose van kanker was hoger bij rokers en nam toe met de leeftijd; de PPV was  $>3\%$  bij mannelijke rokers  $\geq 50$  jaar
- buikpijn, verminderde eetlust, abdominale massa, anemie door ijzerdeficiëntie, afwijkende longauscultatie, geelzucht en lymfadenopathie waren positief gecorreleerd met kanker bij personen met onverklaard gewichtsverlies; alsook dysfagie, hemoptoë en niet-cardiale thoracale pijn (uitsluitend bij mannen) en rugpijn, veranderd stoelgangspatroon, dyspepsie en tekens van DVT (uitsluitend bij vrouwen); de LR+ varieerde van 1,86 (95% BI van 1,32 tot 2,62) voor niet-cardiale thoracale pijn tot 6,10 (95% BI van 3,44 tot 10,79) voor een abdominale massa bij mannen en van 1,62 (95% BI van 1,15 tot 2,29) voor rugpijn tot 20,9 (95% BI van 10,7 tot 40,9) voor geelzucht bij vrouwen (*zie tabel*); voor alle klinische parameters varieerde de LR- van 0,94 tot 1,00
- laag hemoglobine, verhoogde CRP, leukocytose, hypercalciëmie, trombocytose en laag albumine hadden een LR+ tussen 3,05 (95% BI van 2,82 tot 3,30) voor laag hemoglobine en 4,67 (95% BI van 4,14 tot 5,27) voor laag albumine (*zie tabel*); een normale CRP en sedimentatie hadden een LR- van respectievelijk 0,35 (95% BI van 0,29 tot 0,43) en 0,42 (95% BI van 0,36 tot 0,49).

Tabel. Zwakke en goede aantonende argumenten voor kanker bij alle personen, uitsluitend bij mannen en uitsluitend bij vrouwen.

Zwakke aantonende argumenten (LR+ 2-5) voor kanker bij alle personen met onverklaard gewichtsverlies
Buikpijn
Verminderde eetlust
Lymfadenopathie
(Ferripriev) anemie

Verlaagd albumine
Verhoogde alkalische fosfatase
Leukocytose
Thrombocytose
Verhoogd CRP
Verhoogde ESR
Hypercalciëmie
<b>Goede aantonende argumenten (LR+ 5-16) voor kanker bij alle personen met onverklaard gewichtsverlies</b>
Abdominale massa
Afwijkingen bij longauscultatie
Geelzucht
<b>Zwakke aantonende argumenten (LR+ 2-5) voor kanker bij mannen met onverklaard gewichtsverlies</b>
Dysfagie
Hemoptoë
<b>2 zwakke en 1 goed aantonend argument voor kanker bij vrouwen met onverklaard gewichtsverlies</b>
Veranderd stoelgangspatroon (LR+ 2-5)
Dyspepsie (LR+ 2-5)
Veneuze trombo-embolie (LR+ 5-16)

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het risico van kanker bij volwassenen die zich in de eerste lijn aanmelden met onverklaard gewichtsverlies minder dan 2% bedraagt waardoor het volgens de Britse richtlijnen niet loont om verder onderzoek uit te voeren. Bij mannen van 50 jaar of ouder die ooit rookten en bij patiënten met bijkomende klinische tekens is de kans op kanker wel voldoende groot om door te verwijzen voor verder invasief onderzoek. Klinische tekens die meestal gecorreleerd zijn met een bepaalde vorm van kanker, kunnen wijzen op verschillende vormen van kanker wanneer ze samen voorkomen met onverklaard gewichtsverlies.

### Financiering van de studie

Er is geen commerciële sponsoring voorzien in deze studie.

### Belangenvermenging van de auteurs

Alle auteurs hebben de vereiste documenten ingevuld voor het aangeven van belangenvermenging.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De auteurs zijn erin geslaagd om een groep van personen met onverklaard gewichtsverlies correct af te lijnen. Op basis van voorafgaand onderzoek kwamen ze tot de vaststelling dat gewichtsmetingen onvoldoende genoteerd werden (3) om op basis hiervan personen met onverklaard gewichtsverlies in het EMD op te sporen. Daarom onderzochten ze welke codes in het EMD wel op een consistente manier onverklaard gewichtsverlies vertolkten (4). Er is voldoende aandacht besteed om personen met een bekende kankerdiagnose en personen met ‘gewenst gewichtsverlies’ uit de studiepopulatie te houden. Patiënten met chronische aandoeningen zoals hartfalen, COPD, chronische nierinsufficiëntie werden niet uitgesloten. Aangezien ernstige comorbiditeit mogelijk gepaard gaat met gewichtsverlies, zou het kunnen dat deze **confounder** de associatie tussen onverklaard gewichtsverlies en kanker beïnvloed heeft. De onderzoekers beperkten hun screening van de individuele dossiers naar klinische parameters tot drie maanden voorafgaand aan de indexdatum (datum van eerste vaststelling van onverklaard gewichtsverlies in het EMD) tot één maand erna.



Deze tijdsspanne is door een gebrek aan duidelijke richtlijnen gebaseerd op klinische inschatting van de onderzoekers. Ze gaan ervan uit dat huisartsen zich baseren op recente gegevens in het EMD en dat onverklaard gewichtsverlies binnen de maand verder geëxploreerd wordt. Een **sensitiviteitsanalyse** die rekening hield met een tijdspanne van 3 maanden na de indexdatum kon bovendien geen bijkomende relevante klinische tekens selecteren. Men koos ervoor om de zoektocht naar kanker te beperken tot een tijdsinterval van 6 maanden na de indexdatum. Dat komt overeen met onderzoek dat aantoonde dat de kans op kanker klein is meer dan 6 maanden na het registreren van onverklaard gewichtsverlies (1).

Bij de berekening van de diagnostische waarde van de laboratoriumresultaten hielden de onderzoekers alleen rekening met de dossiers waar deze testen effectief uitgevoerd waren. ‘Afwezige’ testresultaten interpreteerde men dus niet als ‘negatieve’ testresultaten om vertekening van de diagnostische waarde van deze testen te vermijden. We kunnen er immers van uitgaan dat patiënten door de huisarts getest waren vanuit een niet-pluisgevoel en waarschijnlijk daardoor een hoger risico van kanker hadden. Ook is het zo dat men door deze interpretatie het aantal echt-negatieven fors had doen toenemen wat op zijn beurt zou geleid hebben tot een verkeerde inschatting van de negatieve likelihoodratio’s.

### **Interpretatie van de resultaten**

Het Britse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) legde de actiedrempel voor doorverwijzing voor verdere diagnostiek naar kanker vanuit een kosteneffectieve afweging vast op 3% (5). Omdat de prevalentie van kanker in de globale studiebevolking 1,4% bedroeg, is ‘onverklaard gewichtsverlies’ als geïsoleerd argument dus niet sterk genoeg om deze actiedrempel te overschrijden. De studie toont echter aan dat bij mannelijke vijftigplussers die roken of ooit gerookt hebben, het onverklaarde gewichtsverlies op zich al voldoende is om de actiedrempel te overschrijden. In andere gevallen zijn er extra argumenten nodig. De meeste argumenten die men met een multivariate analyse selecteerde, waren zwakke aantoners (LR+ tussen de 2 en 5). De aanwezigheid van één zwakke aantoner is echter wel voldoende om bij mensen met onverklaard gewichtsverlies de actiedrempel te behalen voor verder diagnostisch onderzoek. Men vond ook een viertal goede aantoners (LR+ tussen 5 en 16) maar deze kwamen eerder zelden voor in de studiebevolking. Geen enkel klinisch argument had een bruikbare uitsluitende waarde. De waarschijnlijkheid op kanker nam dus **niet** af bij afwezigheid van deze argumenten drie maanden vóór tot één maand na het vaststellen van onverklaard gewichtsverlies. Voor de meeste argumenten was er immers een hoog aantal vals-negatieven omdat symptomen en ziekte tekens alleen in het EMD opgenomen konden worden wanneer patiënten deze bewust ervoeren, eraan dachten om ze te vermelden of de arts er actief naar vroeg of ze vaststelde tijdens klinisch onderzoek. Ook voor de resultaten van bloedonderzoek was de uitsluitende kracht ruim onvoldoende. Daar valt ook het hoge aantal vals-positieven op. Dat kan het feit reflecteren dat veel huisartsen beslisten om een bloedonderzoek in kader van onverklaard gewichtsverlies uit te voeren ook al was de globale kans op kanker bij deze patiënten eerder klein. Men vond dus veel afwijkende resultaten die niets met kanker te maken hadden. Door het grote aantal ‘afwezige’ testen was een multivariate analyse niet mogelijk en kon men onmogelijk de diagnostische waarde van combinaties van verschillende laboratoriumtesten bepalen. Bovendien werden de uitslagen van de laboratoriumtesten gedichotomiseerd als ‘normaal’ of ‘abnormaal’. Deze vereenvoudiging kan een overwaardering met zich meebrengen van de aantonnende kracht omdat licht afwijkende resultaten zomaar zijn opgeteld bij sterk afwijkende resultaten.

Een bijkomende opvallende vaststelling is dat klinische parameters die kenmerkend zijn voor specifieke vormen van kanker (zoals buikpijn voor colorectale kanker) ook gelden als merkers voor andere kankers. De onderzoekers raden daarom aan om in geval van onverklaard gewichtsverlies de ‘diagnostische oppuntstelling’ breed te houden (dus bijvoorbeeld niet te beperken tot een coloscopie). We moeten ons echter wel hoeden voor het reële gevaar van overconsumptie en het induceren van angst bij onze patiënten. Ook is een ‘vastgelegde actiedrempel’ van 3% zoals wordt voorgesteld door het Britse NICE bij ons niet gebruikelijk. Praktisch houdt dat in dat wij als artsen aanvaardden om 97% van de patiënten door te verwijzen voor een ‘nutteloze’ investigatie naar kanker. Eerder dan te werken met een vaste drempel, verkiezen wij een drempel te gebruiken die per geval afhangt van



wisselende factoren die gebonden zijn aan de arts, de patiënt en de te ondernemen actie zelf. We mogen niet vergeten dat het in de studie om een heterogene populatie ging waarbij de globale prevalentie van kanker slechts 1,4% bedroeg. De drempel voor doorverwijzing zullen we als arts bij een oudere man met COPD en onverklaard gewichtsverlies lager leggen dan bij een jonge vrouw zonder comorbiditeit met onverklaard gewichtsverlies.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?**

Er bestaan geen aparte praktijkrichtlijnen voor de aanpak van personen die zich presenteren met onverklaard gewichtsverlies. De NICE Guidance ‘Suspected cancer: recognition and referral’ uit 2015 heeft een sectie met aanbevelingen voor goed medisch handelen bij personen met onverklaard gewichtsverlies (5). Er wordt aangeraden om te zoeken naar bijkomende symptomen, ziekte tekens en andere bevindingen om uit te maken welke kanker het meest waarschijnlijk is. Een gerichte oppuntstelling met bijvoorbeeld RX thorax kan nuttig zijn bij mannelijke rokers ouder dan 40 jaar met onverklaard gewichtsverlies. In de meeste gevallen van onverklaard gewichtsverlies wordt echter een ‘brede oppuntstelling’ in multidisciplinaire diagnostische centra aanbevolen.

Deze studie geeft aan welke aanwijzingen uit de anamnese, het klinisch onderzoek en een oriënterend bloedonderzoek nuttig kunnen zijn bij de beslissing om een personen met onverklaard gewichtsverlies voor verder diagnostisch onderzoek naar kanker door te verwijzen.

<b>Diagnostische oppuntstelling bij onverklaard gewichtsverlies</b>	<b>Opsomming van in deze studie ‘bruikbare’ argumenten)</b>
<b>Anamnese</b>	verminderde eetlust, buikpijn, dysfagie, hemoptoë, dyspepsie, veranderd stoelgangspatroon
<b>Klinisch onderzoek</b>	abdominale massa, afwijkende longauscultatie, lymfadenopathie, geelzucht, tekens van DVT
<b>Laboratorium</b>	anemie
	verlaagd albumine
	verhoogde alkalische fosfatase
	leukocytose
	thrombocytose
	verhoogd CRP
	verhoogde sedimentatie
	hypercalciëmie

## **Besluit van Minerva**

Deze methodologisch correct uitgevoerde diagnostische studie toont aan dat onverklaard gewichtsverlies in combinatie met bepaalde anamnestiche gegevens, klinische tekens en laboratoriumresultaten die zich manifesteren in een tijdsinterval van drie maanden voor tot één maand na het vaststellen van onverklaard gewichtsverlies voldoende alarmerend is om een diagnostische oppuntstelling naar kanker te rechtvaardigen. Geen enkel anamnestiche gegeven, klinisch teken en laboratoriumresultaat sluit kanker in het kader van onverklaard gewichtsverlies voldoende uit.

**Referenties** zie website

# Minder kans op coeliakie door introductie van gluten in de voeding van 4 maanden jonge zuigelingen?

## Referentie

Logan K, Perkin MR, Marrs T, et al. Early gluten introduction and celiac disease in the EAT Study: a prespecified analysis of the EAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2020;174:1041-7. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.2893

## Duiding

Nina Van Den Broecke,  
lector Voedings- en  
Dieetkunde

## Klinische vraag

Vermindert de introductie van gluten in de voeding van 4 maanden jonge zuigelingen de kans op coeliakie op driejarige leeftijd in vergelijking met een introductie op de leeftijd van 6 maanden?

## Achtergrond

Ongeveer 1 tot 3% van de bevolking lijdt aan coeliakie (1). De laatste jaren is er heel wat onderzoek verricht naar een mogelijk preventief effect van een vroege introductie van gluten\* in het dieet van zuigelingen. Een systematische review en meta-analyse van 13 observationele studies en 2 gerandomiseerde gecontroleerde studies toonde aan dat het risico van coeliakie statistisch niet significant verschilde tussen de introductie van gluten op de leeftijd van 5 tot 6 maanden versus een introductie op 12 maanden (N=2 RCT's). In vergelijking met een vroege introductie (<4 maanden) leidde een introductie op de leeftijd van 5 tot 6 maanden of >6 maanden niet tot een verschil in de prevalentie van coeliakie (N=4 cohortonderzoeken). Een introductie >6 maanden ging in vergelijking met een introductie op 5 tot 6 maanden daarentegen wel gepaard met een hogere prevalentie van coeliakie (N=5 cohortonderzoeken) (2). De Enquiring About Tolerance (EAT)-studie (3), een open-label RCT, opgezet om de preventie van voedingsallergie te onderzoeken door de introductie van zes voedselallergenen, waaronder tarwe, in de voeding bij zuigelingen kan mogelijk bijdragen aan het wetenschappelijk debat over dit onderwerp.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- van november 2009 tot juli 2012 includeerden de onderzoekers van de EAT-studie uit de algemene populatie in Engeland en Wales 1 303 zuigelingen die uitsluitend borstvoeding kregen tot de leeftijd van minstens 13 weken; vanaf dan werden alle zuigelingen gerandomiseerd in een groep die tussen 4 maanden en 6 maanden naast borstvoeding 6 voedselallergenen (koemelk, ei, pindanoten, sesamzaden, kabeljauw, tarwe) toegevoegd kreeg (n=652) en een groep die tot de leeftijd van 6 maanden verder uitsluitend borstvoeding kreeg (n=651)
- voor de hier gepubliceerde secundaire analyse van de EAT-studie includeerde men 1 004 zuigelingen bij wie er tussen november 2012 en maart 2015 tijdens het geplande opvolgbezoek na 3 jaar een bruikbaar bloedstaal afgenomen was; 97% gebruikte dagelijks tarwe gedurende minstens 6 weken voor de afname van het bloedstaal; het ging om 51,2% jongens; 85% blanken; 77% was afkomstig uit een stedelijk gebied
- geen exclusiecriteria.

### Onderzoeksopzet

Secundaire analyse van een **open-label RCT**

- na randomisatie in de EAT-studie introduceerde men in de interventiegroep op de leeftijd van ongeveer 4 maanden minimum 3,2 gram gluten per week (wat overeenkomt met 4 gram tarwe verdeeld over twee koekjes) (n=652) terwijl men in de controlegroep (n=651) pas vanaf ongeveer 6 maanden gluten in de voeding introduceerde

- gedurende het eerste jaar van de EAT-studie vulden de ouders maandelijks en vanaf het tweede jaar driemaandelijks vragenlijsten in; aan de hand van een voedselfrequentievragenlijst kon men onder andere de inname van tarwe opvolgen; in andere vragenlijsten werd gepeild naar het optreden van gastro-intestinale klachten (braken, diarree, obstipatie) en ongewenste reacties op voeding
- daarnaast werd tijdens de follow-up ook driemaal een eetdagboek (5 dagen) bijgehouden; de ouders in de interventiegroep werd bijkomend gevraagd om wekelijks aan te geven of hun zuigeling de aanbevolen hoeveelheid tarwe gekregen had
- bij aanvang van de EAT-studie, op 12 maanden en op drie jaar werd een klinisch onderzoek (waaronder bepaling van gewicht, lengte en BMI) uitgevoerd
- na drie jaar bepaalde men ook serum anti-transglutaminase type 2 IgA (IgA-TG2A) in de beschikbare bloedstalen (n=1 004); bij een concentratie >20 IU/l werd per brief aan de huisarts gevraagd om het kind door te verwijzen naar een pediatrische gastro-enteroloog naar keuze voor verdere diagnostische oppuntstelling (extra laboratoriumtesten, endoscopie, biopsie) die in overeenstemming moest zijn met de European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)-richtlijn (4).

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat van de EAT-studie (niet opgenomen in deze publicatie): IgE-gemedieerde voedselallergie voor koemelk, ei, pindanoten, sesamzaden, kabeljauw, tarwe
- voor de secundaire analyse (van deze publicatie) vergeleek men de prevalentie van coeliakie tussen de groep met vroege introductie (VI) en de groep met late introductie van gluten (LI)
- men gebruikte de **Fisher exact toets** om de statistische significantie van het verschil te bepalen.

### **Resultaten**

- in de VI-groep werd op gemiddeld 4 maanden (range 4 tot 33 maanden) gestart met de introductie van gluten terwijl in de LI-groep op gemiddeld 7 maanden (range 5 tot 21 maanden) gestart werd; tussen 4 en 5 maanden gebruikte 69,5% van de zuigelingen in de VI-groep gluten (gemiddeld 1,3 (SD 1,54) gr/week) terwijl 2,3% van de zuigelingen in de LI-groep ook reeds gluten (gemiddeld 0,08 (SD 1,00) gr/week) gebruikte; tussen 5 en 6 maanden gebruikte 86,7% van de kinderen in de VI-groep gluten (gemiddeld 4 (SD 2,40) gr/week) en op 6 maanden gebruikte 37,6% van de kinderen in de LI-groep gluten (gemiddeld 0,9 (SD 2,05) gr/week); vanaf 9 maanden was de consumptie van gluten gelijk in beide groepen (gemiddeld 8,8 (SD 3,98) gram/week in de VI- en 8,6 (SD 4,16) gram/week in de LI-groep
- van de 1 004 kinderen bij wie na drie jaar een bruikbaar bloedstaal voorhanden was stelde men bij 9 kinderen (7 in de LI-groep en 2 in de VI-groep) een IgA-TG2A-concentratie >20 IU/l vast; bij alle kinderen in de LI-groep en bij geen enkel kind in de VI-groep werd de diagnose van coeliakie bevestigd door een pediater; uiteindelijk had dus 1,4% van de kinderen in de LI-groep versus 0% van de kinderen in de VI-groep coeliakie (p=0,02 volgens de Fisher exact toets); het absolute verschil in de prevalentie van coeliakie bedroeg dus 1,4% (95% BI van 0,6% tot 2,6%).

### **Besluit van de auteurs**

Een vroege introductie van gluten op de leeftijd van 4 maanden ging gepaard met een lagere prevalentie van coeliakie. Deze resultaten suggereren dat vroege consumptie van een hoge dosis gluten in verder onderzoek overwogen zou moeten worden als preventieve strategie voor coeliakie.

### Financiering van de studie

UK Food Standards Agency (contract code T07051) en Medical Research Council (grant MC\_G1001205).

### Belangenconflicten van de auteurs

Twee van de acht auteurs vermelden belangenconflicten waarvan één een beurs ontving van de overheidsinstellingen die de studie financierden. De andere ontving vergoedingen van King's College London in het kader van de studie.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De EAT-studie is opgezet om het effect na te gaan van een vroege blootstelling aan zes voedselallergenen op het voorkomen van voedselallergie op latere leeftijd. De deelnemers werden gerekruteerd in de algemene populatie. Het is dan ook de vraag in hoeverre het in deze studie zonder duidelijkheid over de familiale voorbeschiktheid van coeliakie bij de deelnemers nuttig was om te peilen naar het voorkomen van coeliakie. Hoewel er gerandomiseerd werd, is het bovendien niet duidelijk of toevallig niet meer personen met familiale voorbeschiktheid in de controlegroep opgenomen waren. Met een geschatte prevalentie van ongeveer 0,3% in deze studiebevolking van 1 004 zuigelingen hadden de onderzoekers verwacht dat hun analyse te weinig **power** zou hebben om een verschil in voorkomen van coeliakie aan te tonen. Het statistisch significant verschil kan echter even goed het gevolg zijn van een **type I-fout**. Een andere potentiële **bias** is het mogelijk selectief uitvallen van kinderen met coeliakie in de interventiegroep voor de bloedafname na 3 jaar follow-up. De auteurs schatten deze kans op bias echter als laag in omdat de reden van uitval na 3 jaar meer het gevolg was van veranderde familiale omstandigheden. Uit de vragenlijsten bleek ook dat er geen verschil was in prevalentie van gastro-intestinale symptomen en voedselreacties op 3 jaar tussen de geteste en de niet geteste deelnemers. Evenmin verschilde het voorkomen van gastro-intestinale symptomen en voedselreacties tussen de interventie- en de controlegroep. Via de vragenlijsten werd enkel navraag gedaan naar tarwe. Andere glutenbevattende granen werden niet opgenomen. In hoeverre hier wel mee rekening gehouden werd in de dagboekjes, is niet duidelijk. Bijgevolg kan de inname van gluten in beide groepen onderschat zijn. Hoe dan ook zien we dat 30% van de zuigelingen in de VI-groep tussen 4 en 5 maanden nog geen gluten gebruikte. De gemiddelde inname op die leeftijd (1,3 gr/week) lag bovendien duidelijk onder de vooropgestelde hoeveelheid van 3,2 gr/week. Dit kan het resultaat beïnvloed hebben. Alhoewel de nieuwste ESPGHAN-richtlijnen voor de diagnose van coeliakie bij kinderen gebruikt zijn (4), was er weinig uniformiteit in de gebruikte diagnostiek. Verschillende pediaters uit verschillende settings deden het onderzoek en er werd niet altijd een biopsie uitgevoerd.

### Interpretatie van de resultaten

Deze analyse van de EAT-studie toont aan dat de **prevalentie** van coeliakie statistisch significant lager was in een groep die vanaf de leeftijd van 4 maanden gluten in het dieet toegevoegd kreeg in vergelijking met een groep die pas na 6 maanden gluten kreeg.

Gezien de zwakke punten in de methodologie dienen de resultaten van deze studie met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Niettegenstaande het statistisch significante verschil tussen beide groepen kunnen we uit deze studie dus niet besluiten dat het vroeg introduceren van gluten beschermt tegen coeliakie. We weten evenmin wat het effect op langere termijn zal zijn. Mogelijk wordt coeliakie uitgesteld en niet voorkomen door een vroege introductie van gluten.

Bovendien is dit resultaat tegenstrijdig met een eerdere RCT die geen verschil kon aantonen tussen een introductie van gluten op 4 maanden versus een introductie vanaf 6 maanden bij kinderen met een verhoogd risico van coeliakie (5). De prevalentie van coeliakie bedroeg in deze studie immers 5,2% versus 0,7% in de EAT-studie. Men startte wel met een duidelijk lagere dagelijkse inname van gluten (slechts 100 mg per dag) dan in de EAT-studie. Mogelijk is het dus niet alleen belangrijk om

vroeg te starten maar ook om met een voldoende grote hoeveelheid gluten te beginnen. Dit zijn interessante hypothesen voor verder onderzoek.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De huidige Duodecim-richtlijn over coeliakie doet geen uitspraak over het verband tussen de introductie van gluten in het dieet van zuigelingen en het ontwikkelen van coeliakie op latere leeftijd (1). DynaMed verwijst in dit verband onder andere naar de European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)-richtlijn (6). Daarin wordt aanbevolen om gluten te introduceren in de voeding van zuigelingen tussen 4 en 12 maanden en ook om grote hoeveelheden gluten te vermijden tijdens de eerste maanden na introductie.

## **Besluit van Minerva**

Deze secundaire analyse van een open-label RCT suggereert dat de introductie van een voldoende hoge hoeveelheid gluten in het dieet vanaf de zuigelingenleeftijd van 4 maanden resulteert in een daling van de prevalentie van coeliakie op latere leeftijd in vergelijking met een introductie vanaf 6 maanden. Wegens een tekort aan power en verschillende vormen van bias kan niet met voldoende zekerheid besloten worden dat de vroege introductie van gluten beschermt tegen coeliakie. Nieuwe RCT's met een langere follow-up zijn nodig om te bepalen wat het optimale tijdstip en de optimale hoeveelheid voor de introductie van gluten in de voeding is ter preventie van coeliakie.

\* Gluten is onder meer aanwezig in graansoorten als tarwe, spelt, rogge en gerst.

### **Referenties**

1. Coeliakie. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications 2000. Laatste update 31/08/2016. Laatste contextnazicht 2/04/2018.
2. Pinto-Sánchez MI, Verdu EF, Liu E, et al. Gluten introduction to infant feeding and risk of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2016;168:132-43.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.032. Erratum in: *J Pediatr*. 2016 Feb;169:331.
3. Perkin MR, Logan K, Marris T, et al; EAT Study Team. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1477-1486.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1322
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr gastroenterol Nutr* 2020;70:141-56. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497
5. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371:1304-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1404172
6. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2016;62:507-13. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001105



### Curcuma als behandeling voor knieartrose?

#### Referentie

Wang Z, Jones G, Winzenberg T, et al. Effectiveness of Curcuma longa extract for the treatment of symptoms and effusion-synovitis of knee osteoarthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;173:861-9. DOI: 10.7326/M20-0990

#### Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KULeuven

Binnen een tijdsspanne van 20 jaar publiceerde Minerva reeds 41 bijdragen over artrose, meestal over artrose van de knieën. Ook bespraken we reeds het nut van curcumine voor de preventie van type 2-diabetes mellitus (1,2). Het effect van *Curcuma longa* is echter ook onderzocht in het kader van artrose. Zo toonde een systematische review van zeven RCT's (n=797) aan dat *Curcuma longa* de pijn bij knieartrose statistisch significant verminderde versus placebo. Anderzijds was er ten opzichte van ibuprofen statistisch significant minder effect op pijnvermindering met *Curcuma longa* (3). Het ging echter hoofdzakelijk om studies uitgevoerd buiten Europa, met een globaal matig risico van bias, die klinisch heterogeen waren op vlak van studiepoulatie en gebruikte curcuma preparaten (de posologie varieerde van 180 mg tot 1,5 g per dag). Voorts was er een onduidelijk risico van **publicatiebias** en kwamen veiligheidsaspecten in de geselecteerde studies te weinig aan bod.

Daarom werd in Tasmanië een monocenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd met 70 patiënten ouder dan 40 jaar (gemiddelde leeftijd van 62 (SD 8,5) jaar) die leden aan knieartrose volgens de klinische criteria van de American College of Rheumatology\*, kloegen over kniepijn (minstens 40 mm en gemiddeld 55 mm (SD 17) op een VAS van 0 tot 100 mm) en op echografie synovitis met effusie ( $\geq 4$  mm in de suprapatellaire regio) vertoonden (4). Er waren talrijke exclusiecriteria zoals een ernstige (graad 3 volgens de Osteoarthritis Research Society International (OARSI)) gewrichtsvernauwing op RX, een geplande of in het voorbije jaar doorgemaakte artroskopische of open ingreep van de knie, infiltraties in de knie met corticosteroiden of hyaluronzuur in de voorbije 3 tot 6 maanden. De patiënten werden op een gerandomiseerde manier met **concealment of allocation** toegewezen aan twee studiegroepen: de interventiegroep werd gevraagd om gedurende 12 weken 2 capsules van elk 500 mg gestandaardiseerd *Curcuma longa* wortelextract met 80% turmerosacchariden en 20% curcuminoïden in te nemen (n=36) terwijl de controlegroep 2 identieke placebocapsules (n=34) per dag innam. De patiënten werd gevraagd om hun gebruikelijke medicatie (paracetamol, NSAID, opioïden) zo ongewijzigd mogelijk verder te gebruiken. Niettegenstaande het om een pilootstudie ging, berekende men het aantal patiënten dat geïnccludeerd moest worden om met een power van 80% een minimaal klinisch relevant verschil van gemiddeld 18 mm op een VAS-pijnschaal tussen curcuma en placebo te kunnen aantonen. Na 12 weken was de VAS-score voor pijn (1<sup>ste</sup> primaire uitkomstmaat) gedaald met 23,8 mm (95% BI van -29,8 tot -17,7) in de *Curcuma longa*-groep en met 14,6 mm (95% van -20,8 tot -8,5) in de placebogroep, wat neerkomt op een verschil in daling van -9,1 mm (95% BI van -17,8 tot -0,4; p=0,039). Tussen beide groepen was er na 12 weken geen verschil in verandering van het volume synoviaal vocht op MRI (2<sup>de</sup> primaire uitkomstmaat). Negen patiënten in de placebogroep versus 4 in de interventiegroep moesten met pijnmedicatie beginnen of de bestaande pijnmedicatie verhogen. Er was geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen. Klinisch relevantere resultaten zoals mobiliteit en levenskwaliteit ontbreken. Het is ook niet duidelijk hoeveel patiënten de klinisch relevante drempelwaarde van -18 mm op de VAS-pijnschaal bereikt hebben, maar waarschijnlijk was er te weinig **power** om hiervoor een statistisch significant verschil te kunnen aantonen. Omdat de gemiddelde pijnreductie echter onder deze vooropgestelde reductie van 18 mm op de VAS-pijnschaal bleef, kunnen we twijfelen over de klinische relevantie van het resultaat. De auteurs verwijzen in dit verband naar een systematische review die aantoonde dat het effect van paracetamol gemiddeld slechts 3,7 mm pijnvermindering gaf op een VAS-pijnschaal bij



artrose (5). In een recenter gepubliceerde zes weken durende studie met 144 Indische patiënten bleek een preparaat van *Curcuma longa*-wortel (2x500 mg per dag met minstens 88% curcuminoïden) even effectief te zijn als paracetamol (3x650 mg per dag) op de WOMAC-pijnschaal (6). Het ging echter om een ander Curcuma-preparaat dan het product in de hier beschreven pilootstudie (rijker aan curcuminoïden en toevoeging van vluchtige olie uit Curcuma). Het pleit voor de auteurs van de pilootstudie dat ze de samenstelling van hun preparaat beschrijven. Curcuma-preparaten kunnen hulpstoffen bevatten die de absorptie van curcuminoïden verhogen. Deze hulpstoffen worden niet bij de actieve bestanddelen gerekend, maar ze kunnen de werkzaamheid van eenzelfde hoeveelheid curcuminoïden wel verhogen. De commerciële naam van het preparaat in de pilootstudie (Turmacin Plus; niet in België op de markt) wekt vermoedens van dergelijke toevoeging. Het verschil tussen preparaten van eenzelfde geneeskrachtige plant is een weerkerend feit en bemoeilijkt de vergelijking tussen studies en het uitvoeren van meta-analyses zoals ook in het begin van deze bijdrage vermeld. Een commissie binnen EMA bestudeert de eigenschappen van geneeskrachtige planten, wat resulteert in richtlijnen voor therapeutisch gebruik of monografieën (zie editoriaal in dit nummer). Zo weerhoudt EMA artrose NIET als therapeutische indicatie voor *Curcuma longa*-wortel (7). In België zijn enkel voedingssupplementen van *Curcuma longa*-wortel beschikbaar. Meestal gaat het over mengsels van verschillende planten, waarbij al dan niet absorptie bevorderende substanties zijn toegevoegd. Interdisciplinair overleg tussen artsen en apothekers is aan te bevelen, teneinde zoveel mogelijk inzicht te krijgen in het nut en de veiligheid van dergelijke voedingssupplementen (zie editoriaal).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De huidige richtlijnen stellen dat farmacotherapie niet als enige of als primaire behandeling bij artrose gebruikt mag worden (8). Er wordt aandacht gevraagd voor dieet, BMI, aangepaste beweging, kinesitherapie en hulpmiddelen bij het bewegen. Als medicamenteuze behandeling zijn paracetamol, NSAID's (al dan niet topisch), opioïden, intra-articulaire glucocorticoïden en hyaluronzuur, glucosamine en chondroïtine met wisselende graad van bewijskracht over hun effect te overwegen. Bij de plantengeneesmiddelen wordt in tegenstelling tot *Boswellia serrata* (wierookplant), *Curcuma longa* nog niet vermeld.

## **Besluit**

In deze methodologisch correct uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met een beperkt aantal patiënten bleek een preparaat met *Curcuma longa* wortel na drie maanden werkzamer te zijn dan placebo om pijn bij artrose van de knie te verminderen. De klinische relevantie van het pijnstillend effect is echter sterk twijfelachtig. Uitgebreider klinisch onderzoek met duidelijk gedefinieerde preparaten is noodzakelijk om de plaats van *Curcuma longa* in de behandeling van artrose te bepalen.

\* gewrichtspijn van de knie + minstens 3 van de volgende symptomen: crepitaties bij actieve beweging van het gewricht, ochtendstijfheid gedurende minder dan 30 minuten, ouder dan 50 jaar, verbreding van de botelementen van de knie, botpijn van de knie, geen warmte bij palpatie.

### **Referenties**

1. Van De Vijver E. Curcumine ter preventie van type 2 diabetes? *Minerva* 2013;12(2):19-20.
2. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2121-7. DOI: 10.2337/dc12-0116
3. Onakpoya IJ, Spencer EA, Perera R, et al. Effectiveness of curcuminoids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 420-33. DOI: 10.1111/1756-185X.13069
4. Wang Z, Jones G, Winzenberg T, et al. Effectiveness of *Curcuma longa* extract for the treatment of symptoms and effusion-synovitis of knee osteoarthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;173:861-9. DOI: 10.7326/M20-0990

5. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225. DOI: 10.1136/bmj.h1225
6. Singhal S, Hasan N, Nirmal K, et al. Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol. *Trials* 2021;22:105. DOI: 10.1186/s13063-021-05053-7
7. van Galen E, Kroes B, Llorente GG. Assessment report on *Curcuma longa* L., rhizoma. European Medicines Agency 2018 Url [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf) , geraadpleegd op 24 maart 2021.
8. Artrose. Ebpractinenet. Laatste update: 29/05/2017. Laatste contextnazicht: 2/04/2018.