



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 (≥ 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 artroscopische 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^{ste} 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^{de} 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 , geraadpleegd op 24 maart 2021.
8. Artrose. Ebpractinenet. Laatste update: 29/05/2017. Laatste contextnazicht: 2/04/2018.