University of Antwerp
Faculty of Health & Health Sciences
Department of Medicine

Het vergelijken van het effect van orale toediening van Ibuprofen met de orale toediening van kurkuma (onder de vorm van Flexofytol®) op subjectieve pijnklachten van patiënten met lumbalgie.

Loontjens Fabian, Universiteit Antwerpen

Promotor: Dr. Adriaenssens Niels, Universiteit Antwerpen

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2019– 2022

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoud

Abstract 4
Inleiding 5
Oriënterend literatuuronderzoek 5
Methode 7
Steekproefgrootte 7
In- en exclusiecriteria 9
Datacollectie 10
Intervention and Comparison intervention 11
Ethisch comité en informed consent 11
Resultaten 12
Therapietrouw 14
Het verschil in Numeric (Pain) Rating Scale (NRS) 15
De invloed van andere therapieën 16
De "Non-inferiority"-analyse 17
De duur van arbeidsongeschiktheid 18
De prevalentie van lumbale en cervicale pijnklachten en de maatschappelijke kost 18
Discussie 19
De voordelen van het gebruik van kurkuma 20
De nadelen van het gebruik van kurkuma 21
De kostverschillen tussen beide groepen ..... **Error! Bookmark not defined.**
De beperkingen van het onderzoek 21
Vergelijking met de literatuur 22
Suggesties voor volgende onderzoeken 22
Bijlage 25
Bibliografie 24

Abstract

Inleiding: Lumbale pijnklachten zorgen voor belangrijke beperkingen in het dagelijks leven, maatschappelijke kosten en een daling in de "Quality of life". Omdat het langdurig gebruik met niet-steroïdale anti-inflammatoire medicatie (NSAID) afgeraden wordt en het voordeel ervan beperkt is, vergeleek ik een alternatief, namelijk kurkuma, met een NSAID, namelijk Ibuprofen. De bedoeling van dit onderzoek is om na te gaan of een behandeling met kurkuma, onder de vorm van *Flexofytol*®, niet minder effectief is dan de standaardbehandeling op lumbalgie.

Methode: Aan de geïnformeerde patiënten met lumbalgie werd de optie gegeven om behandeld te worden aan de hand van tweemaal twee capsules van *Flexofytol*® gedurende veertien dagen (groep 1 (G1)) of om drie keer per dag Ibuprofen 600mg tabletten in te nemen gedurende zeven dagen (groep 2 (G2)). Aan beide groepen werd gevraagd om veertien dagen lang een rugpijn-agenda bij te houden aan de hand van de *Numeric (Pain) Rating Scale* (NRS). Verder werd ook gevraagd of ze nog andere therapieën hadden gebruikt, die buiten deze twee opties vielen, en om elke dag te noteren hoelang ze een lichamelijke inspanning (sport) hadden gedaan en de intensiteit ervan (matig of intensief). De NRS-evolutie op dag zeven en op dag veertien werd vergeleken.

Resultaten: Zeventien patiënten deden mee aan het onderzoek. Acht mannen en negen vrouwen. Na zeven dagen was de gemiddelde NRS-daling bij de G2 3.00 (54.3%), gevolgd door 1.56 (23.8%) in de tweede week. De G1 had de eerste week een stijging van 0.25 (5.4%), gevolgd door een daling van 1.13 (24.4%). Zes patiënten maakten gebruik van extra therapieën, namelijk *warmtepacks* (2)*, kinesitherapie* (2)*, paracetamol* (1) en *fastumgel* (1). Dit was niet voordeliger ten opzichte van de patiënten die geen extra behandeling nodig achtten. Acht patiënten (88.9%) van de G2 hebben een therapietrouw van 85% of meer (max. twee tabletten vergeten) tegenover vijf patiënten (62.5%) van de G1 groep.

Discussie: De steekproef van dit onderzoek is te klein om relevante conclusies te kunnen trekken. We zien een klinisch irrelevante daling in NRS bij G1 na twee weken. Terwijl de G2 een klinisch relevante NRS-daling toont, voornamelijk in de behandelingsweek. Na de behandelingsduur van twee weken kon in dit onderzoek *Flexofytol*® als inferieur worden beschouwd ten opzichte van Ibuprofen 600mg.

Inleiding

Er is in de westerse wereld hoge prevalentie van lumbale pijnklachten. Deze zorgen voor belangrijke beperkingen in het dagelijks leven, maatschappelijke kosten en een daling in de "*Quality of life"* (Qol) (1). Ze komen zowel acuut als chronisch voor in de eerstelijnsgeneeskunde, met andere woorden in de huisartsenpraktijk. In de hedendaagse praktijk worden deze klachten grotendeels medicamenteus behandeld met behulp van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (2-4). Hoewel deze middelen lichte verbetering van de klachten met zich meebrengen, zien we in de bestaande literatuur dat het voordeel van deze producten ten opzichte van placebo's slechts gering is. Daarnaast zijn er helaas ook reële gevaren voor de gezondheid, voornamelijk bij langdurig gebruik (5).

Daarom is het van belang om andere mogelijkheden te verkennen voor het behandelen van musculoskeletale pijn en inflammatie. Deze zoektocht brengt ons tot een alternatieve en minder onderzochte geneeskunde. Een geneeskunde dat al meer dan duizend jaar in Oosterse culturen wordt gebruikt. Het gebruik van *Curcuma Longa,* het hoofdbestanddeel van curry, is daar een populaire behandeling van pijn.

Kurkuma-gebaseerde producten worden tegenwoordig aangeboden als alternatief voor NSAID's met de bewering even effectief te zijn. Er bestaan echter weinig studies dat deze uitspraak onderbouwen. Daarbij kan betrouwbaarheid van deze studies in twijfel getrokken worden. Onder meer omdat ze gebouwd zijn op kleine onderzoekspopulaties (4, 5). *Flexofytol®* is zo'n product.

Als we de bestaande literatuur bekijken, zien we effectief dat kurkuma een regulerend effect heeft op vele systemen dat van invloed zijn op pijnsensatie. Zo kan kurkuma de activiteit en synthese inhiberen van COX-2, 5-lipooxygenase (5-LOX), phospholipase A2 en andere enzymen dat geïmpliceerd zijn bij inflammatie en pijn (5-7). Bepaalde onderzoeken hebben al uitgewezen dat kurkumagebruik bij pijn, veroorzaakt door osteoarthritis, van de knie, heup of hand minstens even effectief werkt als Ibuprofen of Diclofenac, maar met minder nevenwerkingen ter hoogte van het gastro-intestinaal en cardiovasculair stelsel (1, 7). Hoewel dit in vele studies wordt vermeld, moet erbij vermeld worden dat ze suggereren dat de steekproefgrootte van de RCT's vaak niet significant genoeg is en dat verder onderzoek nodig is, maar dat de resultaten veelbelovend zijn (5, 8-10). In tegenstrijd met deze uitspraak staat één Braziliaans onderzoek, waar het gebruik van kurkuma geen duidelijke verbetering toonde ten opzichte van placebo voor het behandelen van osteoarthritisklachten (11).

De realiteit is als volgt: lumbalgie is en veelvoorkomende, sterk belemmerende en kostelijke pathologie in het Westen (1). NSAID's zijn in de praktijk de hoeksteen van de behandeling, zonder dat er evidentie is voor grote verbetering van de klachten, terwijl er belangrijke risicofactoren aan gebonden zijn (1, 3). Hoewel kurkuma-gebaseerde medicatie veelbelovend blijkt te zijn als alternatief, is er nog te weinig wetenschappelijke evidentie om dit effectief aan te tonen (5, 8-10). Deze masterproef wilt daarom het antwoord op volgende vraag beantwoorden: "Wat is het effect van de behandeling met *Flexofytol®*, een kurkuma-gebaseerd medicament, op de 'Numeric Rating (Pain) Scale' (NRS) ten opzichte van het effect van Ibuprofen, een NSAID, bij patiënten met lumbalgie na twee weken?".

Oriënterend literatuuronderzoek

Mijn literatuurstudie is van start gegaan op 4 januari 2020 en het zoeken van nieuwe literatuur in de databanken is gestopt op 31 april 2020.

De onderzoekvraag in PICO-vorm was de volgende:

> 'P' (Patient): patiënten met musculoskeletale pijnklachten. Oorspronkelijk werd voornamelijk gefocust op de lage rugpijn, maar wegens een tekort aan literatuur werd de zoektocht uitgebreid naar alle musculoskeletale klachten.
>
> 'I' (Intervention): het gebruik van orale, kurkuma-gebaseerde therapieën
>
> 'C' (Comparison): het gebruik van NSAID's, ook hier werd er oorspronkelijk voornamelijk gefocust op Ibuprofen, maar werd de zoektocht wegens een tekort aan literatuur uitgebreid naar alle NSAID's.
>
> 'O' (Outcome): het vergelijken van de klachtenverbetering tussen beide interventies met het gebruik van de NRS of gelijkaardige pijnscores zoals de Faces Pain Scale of Wong-baker scale.

Voor mijn zoektocht heb ik MEDLINE/PubMed database gebruik met zoekwoorden geassocieerd aan "Turmeric", "Curcum*", "analgesia" of "pain". En de gecombineerde zoektermen "curcumin[MeSH Terms] AND pain[MeSH Terms]", "turmeric[MeSH terms] OR curcum*[MeSH terms] AND analgesia" en turmeric[MeSH terms] OR curcum*[MeSH terms] AND pain.

Als extra filters werden de publication dates gelimiteerd tot "5 years" en species tot "Humans".

Hieronder vindt u het aantal artikels dat er per zoekterm gevonden werd:

- ((curcumin[MeSH Terms]) AND pain[MeSH Terms]) : 26 hits (laatste 29/03/2020)
- (((turmeric[MeSH terms]) OR curcum*[MeSH terms]) AND analgesia) : 1 hit (29/03/2020)
- (((turmeric[MeSH terms]) OR curcum*[MeSH terms]) AND pain) : 34 hits (29/03/2020)

Artikels werden uitgesloten indien ze geen betrekking hadden tot mensen, indien het over ander leed ging dan musculoskeletale pijnklachten, indien ze ouder waren dan vijf jaar en indien één van de therapieën anders werd toegediend dan oraal.

Zoals in de inleiding vermeld, waren de meeste resultaten in het voordeel van kurkuma. Zo vonden de meeste studies dat kurkuma een gunstig, evenwaardig effect vertoonde op musculoskeletale pijnklachten net als de controle-producten (verschillende NSAID's). Eén Braziliaanse studie vond geen voordeel bij het gebruik van kurkuma ten opzichte van het gebruik van placebo voor de behandeling van osteoartritis.

Methode

Het gaat om een monocentrisch-, interventioneel onderzoek. Gelijklopend aan deze masterproef loopt een parallel masterproef dat het effect van orale toediening van *Traumeel®* op een gelijkaardige manier bekijkt ten opzichte van het effect van Ibuprofen bij patiënten met lumbalgie na twee weken ('Masterproef 20/49/657'). Hoewel de onderzoekspopulatie voor deze masterproef grotendeels afkomstig is uit de huisartsenpraktijk *Medizorg-Wuustwezel,* zijn de patiënten uit de Ibuprofen-groep van 'Masterproef 20/49/657' ook in deze studie geïncludeerd. Tenzij ze in tegenstrijd waren met de in- en exclusiecriteria (cfr. infra).

De *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) definieert acute klachten als "*een paar dagen tot een paar weken*" (12). In deze studie interpreteren we dit als minder dan vier weken. De screening voor het onderzoek gebeurde door iedere werkzame huisarts in de praktijk, maar het informed consent werd steeds overlopen met de huisarts in opleiding (HAIO) die het onderzoek heeft uitgevoerd. Op die manier werd er verzekerd dat de patiënt de juiste informatie kreeg. De periode waarin de geschikte patiënten geïncludeerd werden, duurde elf maanden en vijftien dagen.

Er werd aan iedere patiënt de mogelijkheid gegeven een keuze te maken tussen beide behandelingen, namelijk *Ibuprofen* en kurkuma (*Flexofytol®*). Voordat de patiënten hun keuze maakten, kregen ze steeds uitleg over beide producten en een informed consent. Het doel van de studie was om zoveel mogelijk te randomiseren. Aangezien de parallel lopende studie evenzeer de database van Ibuprofen gebruikende patiënten heeft aangevuld, moest er idealiter in *Medizorg-Wuustwezel* tweemaal zoveel *Flexofytol®* voorgeschreven worden als *Ibuprofen*.

De patiënt mocht beide producten afwijzen. Hij/zij kreeg telkens de mogelijkheid om zelf zijn/haar behandeling te kiezen. Hetzij met een ander preparaat, hetzij zonder medicamenteuze tussenkomst. Deze populatie werd in een andere database opgeslagen omdat er geen randomisatie plaats vond. Indien de patiënt geen voorkeur had voor een bepaald product, werd de keuze door de arts gemaakt.

Een geblindeerde studie opzetten was niet mogelijk aangezien de patiënt zelf de medicatie moest aankopen in de apotheek.

Steekproefgrootte

De dataverzameling ging van start op 01/04/2021 en liep tot 15/03/2022. Dit komt op iets minder dan één jaar om subjecten te vinden die gewillig waren om deel te nemen aan het onderzoek en niet buiten de in- en exclusiecriteria vielen. De grootte van de stekproef werd berekend aan de hand van de formule voor een "continuous outcome non-inferiority trial". Ik heb deze formule gekozen omdat ik niet probeer te bewijzen dat kurkuma een even effectief of zelfs een beter effect op de pijn zou hebben dan Ibuprofen, maar "niet minderwaardig" zou zijn:

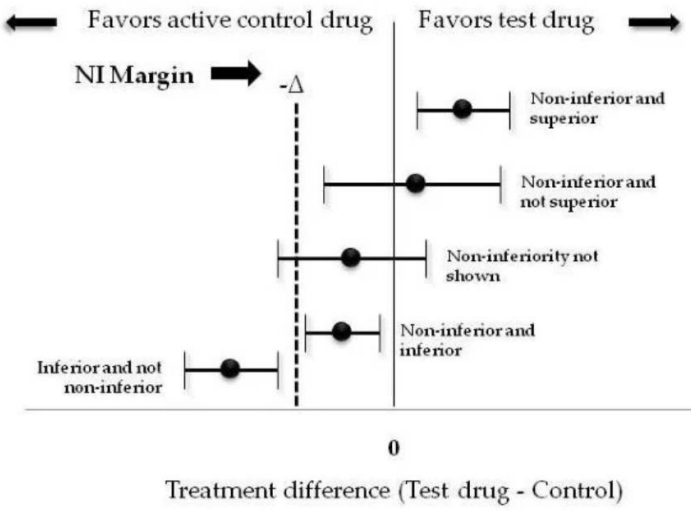
$$n = f(\alpha, \beta) \times 2 \times \sigma^2 / d^2$$

- Voor de "α-error" werd 0,05 gebruikt omdat dit de standaard is in de meeste onderzoeken.

- De “β-error” (of statistische error) zet ik op 20%. Dit is hoger dan gemiddeld en betekent dat de kans op een vals negatieve uitkomst stijgt of de waarschijnlijkheid dat ik een valse nulhypothese verwerp daalt. Hetzij meer kans op het vinden van een nulhypothese, waar er in werkelijkheid geen bestaat. De “power” (1- β-error) van het onderzoek daalt dusdanig.
- Uit studies waar het effect van NSAID’s (Ibuprofen en Valdecoxib) vergeleken werd met het effect van een placebo gebruikten ze een standaarddeviatie van 3,6 (13, 14). Bij het gebruiken van een standaarddeviatie van 3,6 zou mijn steekproef te groot zijn om haalbaar te zijn. Daarom opteer ik voor een standaarddeviatie van 2,0.
- Voor mijn “non-inferiority limit d (Δ)” kies ik voor 1,65. Dit werd gebaseerd op een onderzoek waarbij 150 patiënten met acute pijn werden onderzocht (15). Hier werd aangegeven dat een verandering van 1,65 in NRS kan beschouwd worden als klinisch relevant.

Met deze getallen zou ik aan het einde van het onderzoek het volgende kunnen zeggen:

Als er effectief geen verschil bestaat tussen de behandeling met Ibuprofen of met kurkuma, zijn er 38 patiënten (19 per groep) nodig om met 80% zekerheid te kunnen zeggen dat de lagere limiet met een 90% vertrouwensinterval boven de “non-inferiority limiet d (Δ)” van -1,65 zal zijn.



Afbeelding 1 afkomstig van: https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-12-106

Mijn steekproefgrootte zal dusdanig uit minstens 38 subjecten moeten bestaan, die gelijk verdeeld zullen worden over beide groepen (19 personen per groep). Dit lijkt me haalbaar in de aangegeven onderzoeksperiode. Dit komt neer op ongeveer één patiënt per drie weken die wilt deelnemen aan het onderzoek en die voldoet aan de in- en exclusiecriteria.

Indien er doorheen de onderzoeksperiode meer patiënten gewillig zijn deel te nemen, zal de sterkte van dit onderzoek aangepast kunnen worden en zal de credibiliteit van het onderzoek kunnen toenemen.

Daar komt nog bij kijken dat de 19 patiënten die in de Ibuprofen-groep opgenomen worden voor dit onderzoek uit een gemeenschappelijke database komen. Een database dat opgebouwd wordt door deze studie en de parallel lopende studie ('Masterproef 20/49/657'). Dit zorgt ervoor dat een gedeelte van de 19 geïncludeerde patiënten in de Ibuprofen groep mogelijks afkomstig zullen zijn van een andere praktijk.

In- en exclusiecriteria

De in- en exclusiecriteria werden gebaseerd op een studie die onderzoek deed naar de werking van NSAID's bij lumbalgie (16). Hier werden nog enkele criteria aan toegevoegd.

Inclusie:

- Mannen en vrouwen van 18 tot 75 jaar;
- Aanmeldingsklacht van lumbalgie;
- Klachten sinds minder dan vier weken;
- NRS bij aanmelding ≥ vier;
- Informed constent begrepen en ondertekend.

Exclusie:

- Gekende anatomische abnormaliteit die de oorzaak kunnen zijn van de lumbalgie;
- Paresthesieën of krachtsverlies bij klinisch onderzoek;
- Rug- of nekoperatie in de voorgeschiedenis;
- Diabetes;
- Neurologische aandoening;
- Cardio-renale aandoening waarbij toediening van NSAID een gevaar vormt;
- Voorgeschiedenis van NSAID-gerelateerde gastritis, maagulcera of intestinale bloedingen;
- Zwangere vrouwen;
- Niet-wilsbekwame patiënten;
- Allergisch voor kurkuma of bestanden van *Flexofytol®* en NSAID's;
- Alcohol- of drugmisbruik;
- Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia op basis van coumarinen en heparinen.

Bijkomende voorzorgsmaatregelen (gebaseerd op NHG-richtlijnen):

- Bij patiënten vanaf 70 jaar wordt preventief een PPI opgestart;
- Bij patiënten tussen 60 en 70 jaar wordt preventief een PPI opgestart indien er een risicofactor aanwezig is (diabetes, reumatoïde artritis);
- Bij patiënten tussen 60 en 70 jaar wordt preventief een PPI opgestart indien volgende medicatie wordt genomen: cumarinederivaat, DOAC, P2Y12-remmer, acetylsalicylzuurderivaat, systemisch werkend glucocorticoïd, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton;
- Er wordt preventief een PPI gestart indien de patiënt een ulcus of maagcomplicaties in de voorgeschiedenis heeft;

- Indien een patiënt maagklachten ontwikkelt, wordt het NSAID gestopt en wordt er een PPI voorgeschreven.

Datacollectie

Biomedische gegevens

- Naam;
- Geslacht;
- Geboortedatum;
- Medische voorgeschiedenis;
- Aantal minuten zeer intensief sporten per week;
- Aantal minuten matig intensief sporten per week;
- Aantal minuten laag intensief bewegen per week;
- Subjectieve pijnklachten gedurende veertien dagen;
- Andere gevolgde behandelingen.

Analyse van subjectieve pijnklachten

De data van de patiënten met lumbalgie werd als volgt bijgehouden:

- Er werd aan de patiënt gevraagd gedurende twee weken de NRS dagelijks te noteren. Hiervoor kreeg de patiënt een agenda mee naar huis. Er werd gevraagd om dagelijks op hetzelfde uur als de consultatie te noteren wat de NRS gemiddeld was geweest in de afgelopen 24 uur. Daarnaast werd er gevraagd of de patiënt uitzonderlijke fysische activiteiten* had uitgevoerd.
- Na twee weken werd er een opvolgafspraak gepland. De NRS-agenda werd hierbij afgegeven aan de arts. Indien dit niet mogelijk was, kon de patiënt de documenten via een ander kanaal aan de onderzoeker bezorgen. Indien de patiënt andere behandelingen heeft toegepast, dienden deze ook gemeld te worden.

*Hiermee worden alle activiteiten bedoeld dat buiten de dagelijkse routine kunnen beschouwd worden, vb. tennismatch, natuurwandeling, val of ongeluk, ….

Opslaan van gegevens:

De gegevens zullen gedurende 20 jaar opgeslagen worden. Ze worden bijgehouden in een SPSS bestand en werden gepseudonimiseerd. Deze datacollectie en het beheer ervan gebeurde door de onderzoeker. De gegevens van de deelnemers die Ibuprofen namen, werden gedeeld met de masterproef die parallel met dit onderzoek liep. De onderzoekers van beide studies gaven de gepseudonimiseerde data door aan de promotor, die de database van de patiënten beheerde. Verder werden deze gegevens enkel in het kader van dit onderzoek gebruikt.

Intervention and Comparison intervention

Het gebruik van beide producten verliep zoals beschreven in de bijsluiter.

Flexofytol®: twee capsules ’s ochtends en twee capsules ’s avonds gedurende twee weken.

Ibuprofen 600mg: drie keer per dag (bij een voedingsmaal) gedurende één week.

Ibuprofen 600mg is enkel op voorschrift verkrijgbaar. De prijs is ongeveer 8 euro voor 50 tabletten.

Flexofytol® is vrij verkrijgbaar in de apotheek. De prijs is ongeveer 20 euro voor 60 tabletten.

In beide gevallen is de kostprijs volledig ten laste van de patiënt.

Veiligheid

De voornaamste risico’s bij inname van Ibuprofen zijn gastro-intestinale en nefrologische bijwerkingen. Dit werd steeds meegedeeld aan de patiënt. Voor kurkuma blijkt uit de literatuur dat de meest voorkomende bijwerkingen diarree, hoofdpijn, uitslag en gele stoelgang te zijn. Dit is in tegenstrijd met de bijsluiter van *Flexofytol®*, dat het volgende vermeldt: “Heeft geen nevenwerkingen op het spijsverteringssysteem (het beschermt juist de wand van het spijsverteringskanaal)” en volgende waarschuwingen:

- Niet gebruiken tijdens zwangerschap of borstvoeding.
- Niet gebruiken bij obstructie van de galwegen.
- Vraag een medisch advies bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia op basis van coumarinen en heparinen.
- Het gebruik onderbreken in geval van aanhoudende diarree.

Patiënten worden steeds aangeraden bij bijwerkingen meteen de huisartsenpraktijk te contacteren.

Ethisch comité en informed consent

De studie kreeg toestemming om van start te gaan van het ‘Ethisch Comité Universitair Ziekenhuis Antwerpen en Universiteit Antwerpen’ op 15/02/2021.

Belgisch registratienummer: B3002020000271.

Zie bijlage.

Resultaten

Het aantal geschikte kandidaten die deelgenomen hebben aan het onderzoek is zeventien. Dit is een kleinere steekproefgrootte dan oorspronkelijk berekend werd (zie supra).

Wat opvalt bij het vergelijken van de populatie van de Flexofytol®-groep (G1) en de Iburprofen-groep (G2) (zie *Tabel 1*) is het volgende :

- Het onderzoek bevatte een goede verdeling tussen man en vrouw. Acht patiënten (47.1%) waren mannen en negen patiënten (52.9%) waren vrouwen. Vier van de acht patiënten (50.0%) van de kurkumagroep waren mannen. De overige vier waren vrouwen. In de Ibuprofen-groep waren vijf van de negen (55.6%) patiënten vrouwen en de overige vier patiënten (44.4%) waren mannen.
- De gemiddelde leeftijd in G2 is 38 jaar, in G1 is de gemiddelde leeftijd 58 jaar, dat is 52.6% ouder. De grote meerderheid (|8|, 88.9%) van de G2-populatie is jonger dan 60 jaar, bijna de helft (|4|, 44.5%) is jonger dan 35 jaar. In de G1-populatie zat de helft (|4|, 50.0%) in de 60+ jaar groep, in G2 was dit slechts één patiënt (11.1%). Daar tegenover staat dat er slechts één patiënt (12.5%) van G1 jonger was dan 35 jaar.
- De G2-populatie was beduidend minder sportief dan die van G1. Slechts twee patiënten (22.2%) van G2 hebben deelgenomen aan matig intensieve activiteiten en de zeven overige (77.8%) hebben weinig tot geen intensieve activiteiten ondernomen. In G1 nam tweemaal zoveel man deel aan matig intensieve activiteiten (|4|, 50.0%). En de patiënten die weinig of geen intensieve activiteiten ondernamen werd quasi gehalveerd in G1 tov G2 (|4|, 50.0%).

	Flexofytol®	Ibuprofen
Geslacht M	4 (54%)	5 (56%)
Geslacht V	4 (50%)	4 (50%)
Gemiddelde leeftijd	58 jaar	38 jaar
Leeftijd 18-35	1 (13%)	4 (44%)
Leeftijd 35-60	3 (37%)	4 (44%)
Leeftijd 60+	4 (50%)	1 (11%)
Therapietrouw 1*	5 (62%)	7 (78%)
Therapietrouw 2*	3 (38%)	1 (12%)
Therapietrouw 3*	0 (0%)	0 (0%)
Geen of weinig activiteiten**	4 (50%)	7 (78%)
Matige activiteiten**	4 (50%)	2 (22%)
Zeer intensieve activiteiten**	0 (0%)	0 (0%)
Keuze product door patiënt	4 (50%)	6 (67%)
Keuze product door arts	4 (50%)	3 (33%)
Kinesitherapie/oefentherapie	1 (13%)	1 (13%)
Manuele therapie/massage therapie	1 (13%)	0 (0%)
Bijkomende medicamenteuze pijnstilling	1 (13%)	0 (0%)
Warmtepacks	1 (13%)	1 (11%)

Tabel 1: Flexofytol-populatie ten opzichte van de Ibuprofen-populatie

* Therapietrouw 1 = minder dan drie tabletten niet ingenomen. Therapietrouw 2 = meer dan drie tabletten niet ingenomen, maar meer dan de helft van de tabletten ingenomen. Therapietrouw 3 = minder dan de helft van de tabletten ingenomen.

** Definitie matig intensieve activiteit: voelbare verhoging van hartslag, ademhalingsritme en/of ademhalingsdiepte door fysieke inspanning. Tijdens de inspanning is het nog steeds mogelijk om een gesprek te voeren. Definitie intensieve activiteit: voelbare verhoging van hartslag, ademhalingsritme en/of ademhalingsdiepte door fysieke inspanning. Tijdens de inspanning is het niet mogelijk om een gesprek te voeren.

Volgende aspecten heb ik in acht genomen: *(1) Therapietrouw; (2) Het verschil in NRS tussen beide groepen; (3) De invloed van andere therapieën; (4) De "non-inferiority"-analyse; (5) De duur van arbeidsongeschiktheid; (6) De prevalentie van lumbale pijnklachten en de maatschappelijke kost.*

Therapietrouw

Uit de resultaten blijkt dat G2 een betere therapietrouw had dan G1. Acht patiënten (88.9%) van de G2 hebben een therapietrouw van 85% of meer (max. twee tabletten vergeten) tegenover vijf patiënten (62.5%) van de G1. De overige patiënten hebben allemaal meer dan 50% van de tabletten ingenomen (*Diagram 2*).

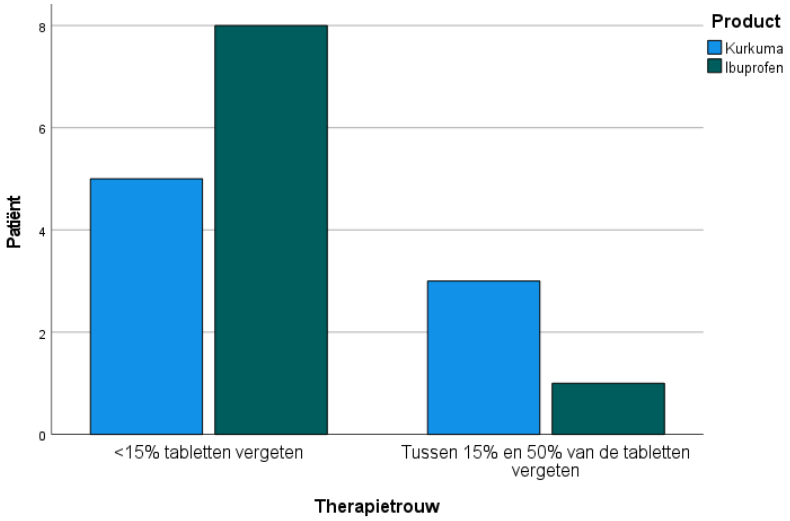


Diagram 1: Therapietrouw per product

Van de tien patiënten die zelf voor hun behandeling (zijnde G1 of G2) gekozen hebben, waren er negen (90.0%) minstens 85% therapietrouw. Bij de zeven patiënten die de keuze aan de arts overlieten, kwam dit niveau van therapietrouw slechts bij vier (57.1%) voor.

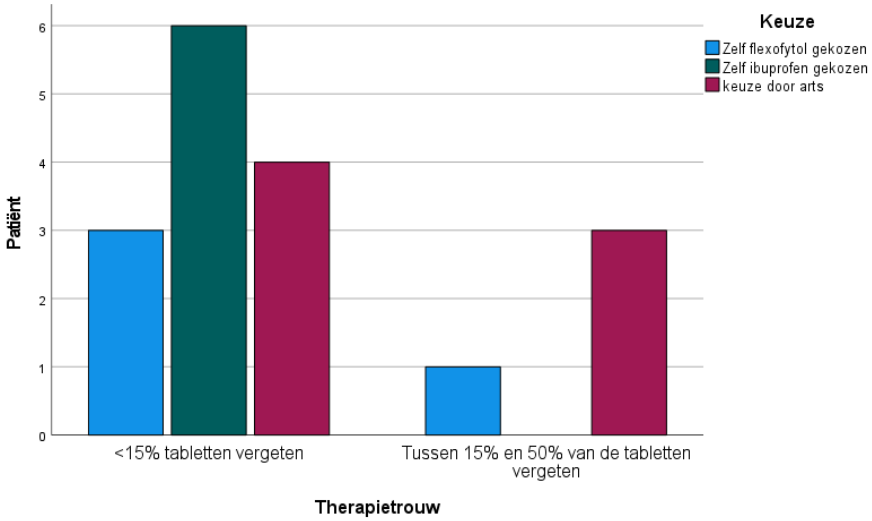


Diagram 2: Therapietrouw en keuze

Twee van de drie patiënten (66.6%) die de keuze hebben overgelaten aan de arts en een mindere therapietrouw hadden, hoorden bij G1. Maar zo bleek dat eveneens twee van de vier patiënten (50.0%) die de keuze aan de arts overlieten en wel therapietrouw waren ook tot de G1 behoorden.

Het verschil in Numeric (Pain) Rating Scale (NRS)

Uit onderstaande *tabel 3* kan het volgende afgeleid worden:

- In de beide groepen kan er een daling in NRS geconstateerd worden na veertien dagen behandeld te zijn geweest. De gemiddelde daling in NRS in de Kurkumagroep (G1) (|1.13|, 24.4%) is minder beduidend dan deze van de Ibuprofen-groep (G2) (|4.56|, 69.5%).
- De grootste daling in NRS in G2 gebeurde in de eerste zeven dagen, met andere woorden tijdens de duur van de effectieve behandeling. De pijnscore ging van een gemiddelde van 6.56 ±1.51 naar een gemiddelde van 3.56 ±2.51 of een daling van 3.00 ±2.74 (54.3%) op zeven dagen. Dit met een additionele daling van 1.56 ±2.40 (23.8%) naar 2.00 ±2.40 gedurende de zeven opvolgende therapie-vrije dagen. Dit komt dus neer op een totale daling van 4.56 ±3.43 (78.1%).
- Waar de NRS van G1 over de duur van de eerste week stabiel lijkt te blijven of zelfs een lichte stijging (0.25 ±1.49 of 5.4%) naar 4.88 ±1.89 heeft, lijkt deze te dalen naar 3.50 ±1.85 in de loop van de tweede week. Dit betekent dat de NRS-daling van 1.37 ±0.92 (29.6%) die in de tweede week heeft plaats gevonden, zorgt voor een totale NRS-daling van 1.12 ±1.46 (24.2%) op het einde van de twee weken.

NRS Evolutie

	Product	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Gemiddelde NRS-verandering week 1	Kurkuma	8	,25	1,488	,526
	Ibuprofen	9	-3,00	2,739	,913
Gemiddelde NRS-verandering week 2	Kurkuma	8	-1,37	,916	,324
	Ibuprofen	9	-1,56	2,404	,801
Gemiddelde NRS-verandering na 2 weken	Kurkuma	8	-1,12	1,458	,515
	Ibuprofen	9	-4,56	3,432	1,144

Tabel 2: NRS Evolutie

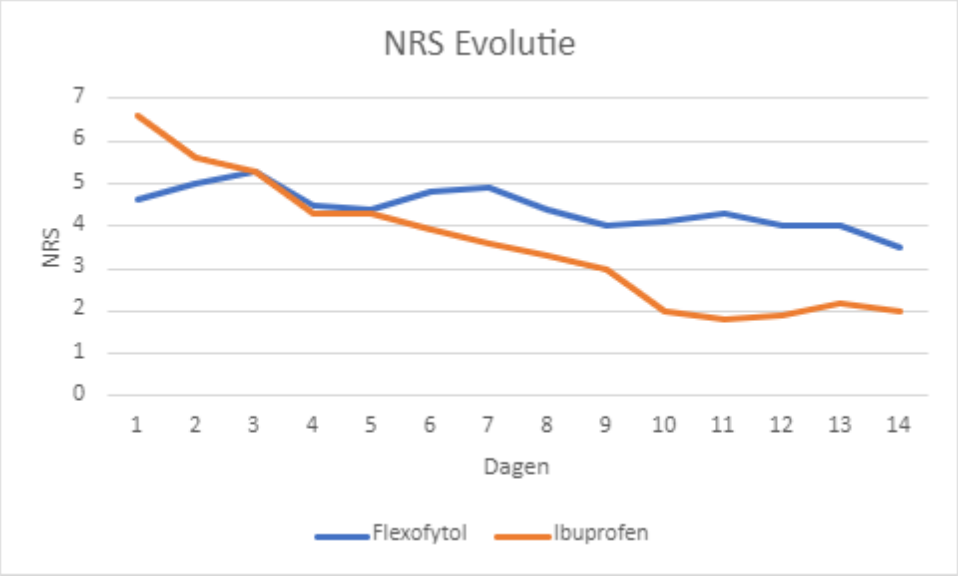


Diagram 3: NRS Evolutie

Gemiddelde NRS per dag en groep

	Product	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pijnscore	Kurkuma	8	4,63	,744	,263
	Ibuprofen	9	6,56	1,509	,503
PS2	Kurkuma	8	5,00	1,309	,463
	Ibuprofen	9	5,56	1,740	,580
PS3	Kurkuma	8	5,25	1,832	,648
	Ibuprofen	9	5,33	2,121	,707
PS4	Kurkuma	8	4,50	1,773	,627
	Ibuprofen	9	4,33	2,000	,667
PS5	Kurkuma	8	4,38	1,847	,653
	Ibuprofen	9	4,33	2,236	,745
PS6	Kurkuma	8	4,75	1,669	,590
	Ibuprofen	9	3,89	2,261	,754
PS7	Kurkuma	8	4,88	1,885	,666
	Ibuprofen	9	3,56	2,506	,835
PS8	Kurkuma	8	4,38	1,598	,565
	Ibuprofen	9	3,33	2,179	,726
PS9	Kurkuma	8	4,00	1,604	,567
	Ibuprofen	9	3,00	2,062	,687
PS10	Kurkuma	8	4,13	1,885	,666
	Ibuprofen	9	2,00	1,732	,577
PS11	Kurkuma	8	4,25	1,581	,559
	Ibuprofen	9	1,78	1,986	,662
PS12	Kurkuma	8	4,00	1,852	,655
	Ibuprofen	9	1,89	2,205	,735
PS13	Kurkuma	8	4,00	1,927	,681
	Ibuprofen	9	2,22	2,635	,878
PS14	Kurkuma	8	3,50	1,852	,655
	Ibuprofen	9	2,00	2,398	,799

Tabel 3: De vergelijking van de gemiddelde daling van NRS tussen G1 en G2

De invloed van andere therapieën

Als we kijken naar de patiënten die gebruik hebben gemaakt van andere therapieën, die buiten de onderzochte bestanddelen vallen, zien we dat de 50.0% van G1 het nodig vond om gebruik te maken van extra therapieën en slechts 22.2% van G2 dit nodig achtte (*Diagram 4*). Deze patiënten hebben aan het einde van studie niet beter gescoord op de NRS. De zes patiënten die hier gebruik van hebben gemaakt, beginnen gemiddeld met een licht zwakkere pijnscore dan de elf overige patiënten (respectievelijk 5.17 ±0.75 en 5.91 ±1.81). Daarbij komt dat ze gemiddeld na het onderzoek op dezelfde NRS zijn gebleven (5.17 ±1.33), maar met een standaarddeviatie die bijna verdubbeld is. Dit tegenover een daling van 4.55 ±1.21 (77.0%) op de NRS van de patiënten die niet afgeweken zijn van de oorspronkelijke therapie. Hier is de standaarddeviatie zelfs gedaald. De patiënten gaven opvallen meer een éénduidig antwoord.

Van de zes patiënten die nog aanvullende therapie hebben gebruikt, zaten er vier (66.7%) in G1 en 2 (33.3%) in G2. Als we de resultaten van de twee groepen vergelijken, zien we geen groot verschil ten gevolge van het onderzochte product. In G1 zien we twee patiënten met een daling van één, één met een status quo en één met een stijging van één op de NRS. Bij de G2 zien we één status quo en één met een stijging van één op de NRS.

De zes patiënten gebruikten volgende extra therapieën: Kinesitherapie (|2|, 33.3%), Warmtepacks (|2|, 33.3%), Paracetamol (|1|, 16.7%) en Fastumgel (|1|, 16,7%). De enige patiënt die beterschap had (-1 op de NRS) in deze groep, had kinesitherapie als behandeling.

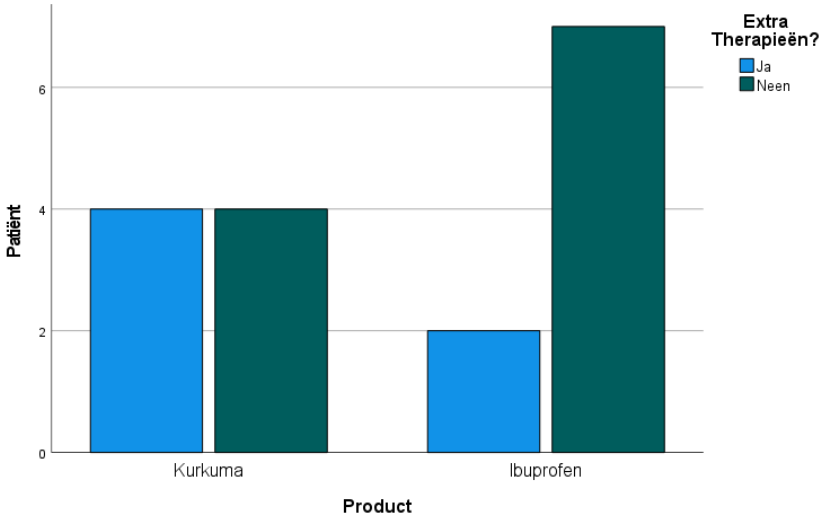


Diagram 4: Gebruik van extra-behandelingen

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Kinesitherapie	2	11,8	11,8	11,8
	Paracetamol	1	5,9	5,9	17,6
	Warmtepacks	2	11,8	11,8	29,4
	Fastumgel	1	5,9	5,9	35,3
	Geen	11	64,7	64,7	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

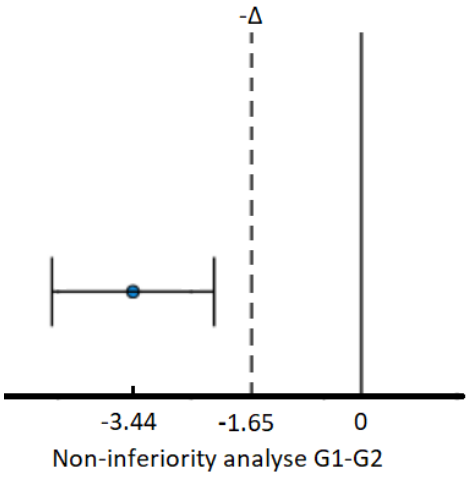
Tabel 4: Keuze van extra-therapieën

De "Non-inferiority"-analyse

Om een "non-inferiority"-analyse te kunnen uitvoeren, moet strikt genomen de controlegroep (G2) vergeleken worden met een placebogroep. Idealiter gebeurt dit in dezelfde studie. Dit betekent dat we hiervoor een derde groep zouden moeten includeren die een placebo zou innemen als behandeling voor de rugpijn. Dit wordt in de praktijk zelden gedaan om ethische redenen (bij bv. Non-inferiority studies voor kankertherapieën). Wat wel regelmatig gebeurt, is dat men gaat kijken in de literatuur om te zien of er daar een gelijkaardige studie is gebeurd waarbij de controlegroep al met een placebo wordt vergeleken, om die waarden te kunnen overnemen. De reden dat dit moet gebeuren, is om aan te tonen dat de controlegroep op zich effectief is en dus superieur is aan een placebobehandeling.

Maar ook dit is in de praktijk vaak moeilijk te vinden. Ik heb hier geen basislijn voor G2 gevonden om te kunnen vergelijken met G1. Dan blijven er twee opties over: 1) de gemiddelde daling op de NRS in G2 gebruiken als referentie punt (0-punt op de X-as (zie supra *Afbeelding 1*)) of 2) conservatiever te werk gaan en de uiterste standaarddeviatie van G1 gebruiken. In deze studie maak ik gebruik van de gemiddelde daling op de NRS.

Op *Afbeelding 2* (zie infra) zien we dat *Flexofytol®* in de categorie "*Inferior and not non-inferior*" valt (cfr. supra *Afbeelding 1).*



Afbeelding 2: "Non-inferiority analyse van *Flexofytol®* tov Ibuprofen 600mg

De duur van arbeidsongeschiktheid

Van de zeventien patiënten in deze studie is er niemand arbeidsongeschikt geschreven. Dit aspect kon dus niet onderzocht worden.

De prevalentie van lumbale en cervicale pijnklachten en de maatschappelijke kost

Uit een 'systemic review' met 28 verschillende inbegrepen studies blijkt dat de prevalentie van lumbale rugpijn stijgt naarmate mensen ouder worden. Zo heb je een prevalentie van 4,2% in de leeftijdsgroep tussen de 24 en 39 jaar, een prevalentie van 19,6% in de leeftijdsgroep tussen de 20 en 59 jaar oud (17). Verder blijkt rugpijn meer voor te komen bij vrouwen dan bij mannen.

Om de kosten die rechtstreeks en onrechtstreeks gepaard gaan met lage rugpijn heb ik een Amerikaanse systemic review gevonden. In deze studie was de Amerikaanse prevalentie van gerapporteerde lage rugpijn dan bovenvermelde systemic review. Wat logischerwijze een hogere kost betekent. De prevalentie van lage rugpijn in de leeftijdscategorie van 20-69 jaar was respectievelijk 28,6% (25,6% in dienst genomen volwassenen – 3,0% werkloos) en 15,0%. Verder was de gemiddelde periode van arbeidsongeschiktheid 6,2 dagen. De gemiddelde kosten per patiënt met rugklachten per jaar werd geschat op $1.615 (€1.432,67). Dit houdt zowel directe als indirecte kosten in (1).

Discussie

Het doel van deze masterproef is het vergelijken van het effect van Ibuprofen en kurkuma (onder de vorm van *Flexofytol®*) op lumbale pijnklachten bij patiënten tussen de 18 en 75 jaar. De hypothese dat kurkuma niet minder effectief is dan de standaardbehandeling voor lumbalgie, namelijk NSAID's (hier onder de vorm van Ibuprofen 600mg) kon, in deze populatie, niet worden bevestigd.

Er bestaan heden maar weinig studies die de werking van kurkuma vergelijken aan het gebruik van Diclofenac of Ibuprofen. De grote meerderheid hiervan beschouwt ze evenwaardig. Het zijn studies die weliswaar maar kleine steekproeven hebben. Omdat het een weinig onderzocht onderwerp is, werd dit het onderwerp van mijn masterproef.

Maar ook in deze masterproef was de steekproef te klein om statistisch significante uitspraken te kunnen maken. Mijn steekproefgrootte bestond uit zeventien patiënten, met een gelijke verdeling tussen man en vrouw. Aangezien ik een kleinere steekproefgrootte heb dan ik oorspronkelijk hoopte te verkrijgen, kan dit, indien ik mijn "*non-inferiority limit d"* en mijn standaarddeviatie op respectievelijk 1,65 en 2.0 behoud, het volgende betekenen:

- Mijn "α-error" vergroot. Dit betekent dat de waarschijnlijkheid op het verwerpen van een ware nulhypothese stijgt. Hetzij dat er dus een grotere kans is dat de uitkomst van mijn onderzoek een verschil zal vinden waar er geen bestaat.

Of

- Mijn "power" (1- β-error) kan ik nogmaals doen dalen door mijn β-error te vergroten. De kans op het verwerpen van een vals negatieve uitkomst of waarschijnlijkheid dat ik een valse nulhypothese verwerp daalt dan eveneens. Dit wil zeggen dat er een grotere kans bestaat dat ik een "non-inferiority" link tussen de twee testgroepen ga vinden, maar dat de "power" verder daalt.

Uit de resultaten van deze masterproef blijkt dus dat de behandeling van lumbalgie met *Flexofytol®* wel inferieur is aan de behandeling met Ibuprofen 600mg. De gemiddelde NRS-daling van G1, met de standaarddeviatie markering, valt volledig onder de "*non-inferiority limit d" (*-Δ). In de literatuurstudie werd aangetoond dat een verschil in NRS (of limiet) groter dan -1.65 met de controlegroep niet meer als klinisch relevant beschouwd kan worden. Het verschil in dit onderzoek was -3.44 ±1.46. De gemiddelde NRS-daling van G1 komt 1.79 te kort. Zelfs als we de uiterst optimistische waarden nemen met de standarddeviatie (+1.46) komen we nog 0.33 te kort om de limiet (-Δ) te halen. Dit betekent dat in dit onderzoek een patiënt met lumbalgie die gedurende twee weken met *Flexofytol®* behandeld is, een *niet non-inferieure* behandeling heeft gehad.

Eén van de factoren dat een effect kan hebben gehad op de resultaten is het leeftijdsverschil in beide groepen. De gemiddelde leeftijd in G1 (58 jaar) was beduidend hoger dan deze in G2 (38 jaar). Dit zou het verschil in NRS daling mee kunnen beïnvloeden doordat jongeren weerbaarder zijn als het komt op musculoskeletale

pathologieën. Daarbij is de oudere populatie vaak minder mobiel. Beweging heeft eveneens voordelen voor lage rugpijn. Hoewel er in G2 minder lichamelijke activiteit is geregistreerd dan in G1. Dit kan ook een interpretatiefout zijn. Een jongere populatie zou bv. een fiets rit van 10 minuten naar het werk kunnen negeren als activiteit, terwijl oudere mensen deze inzet op de fiets zwaarder ervaren.

Uit G1 vond meer dan het dubbele van de patiënten het nodig om extra therapieën toe te voegen aan hun behandeling dan de patiënten uit G2. Dit zou kunnen liggen aan het trager in gang schieten van het effect van *Flexfytol®*. De mensen die gebruik hebben gemaakt van extra therapieën scoren aan het einde van de twee weken bij beide groepen slechter dan de anderen.

Verder bleek ook dat de therapietrouw in G2 hoger scoorde dan in G1. Slechts 62.5% van G1 was minder dan 15% van de capsules vergeten in te nemen, terwijl dit 88.9% in G2 was. Dit kan de betere respons op de therapie ook verklaren. Betere therapietrouw betekent klaarblijkelijk een gunstiger effect. De oudere populatie van G1 heeft wellicht vaker polymedicatie en ze moesten twee weken lang medicatie innemen (t.o.v. van één week in G2), waardoor een inname sneller vergeten kan worden. Wel zijn er bij G1 maar twee inname-momenten (van twee capsules) ten opzichte van drie innames (van één tablet) bij G2. Het effect van de therapie trad ook sneller op bij G2 dan G1, waardoor patiënten sneller een inname lieten vallen. Bij de meerderheid van de patiënten die minder therapietrouw waren, was de keuze van het product door de arts gemaakt. Dit komt denkbaar omdat de patiënten die zelf de keuze hebben gemaakt beter geïnformeerd werden voordat ze hun keuze maakten ten opzichte van patiënten die blindelings de arts vertrouwden.

De voordelen van het gebruik van kurkuma

Een ander voordeel is dat *Flexofytol®* chronisch kan worden ingenomen. Er staat geen limiet op de therapieduur. De therapieduur van Ibuprofen 600mg is maximaal zeven dagen ten gevolge van de ernstige bijwerkingen (zoals gastro-intestinale bloedingen). Voor mensen die *Flexofytol®* chronisch willen blijven gebruiken, wordt aangeraden om na de aanvalsbehandeling van tweemaal twee capsules gedurende twee weken, dagelijks één dosis van twee capsules in te nemen. Zo is er in dit onderzoek een tevreden patiënt *Flexofytol®* chronisch blijven gebruiken.

Bij *Flexofytol®* moet er nooit een PPI toegevoegd worden aan de behandeling. Bij Ibuprofen 600mg wordt dit om veiligheidsredenen bij bepaalde patiënten (70-plussers en mensen tussen de 60-70 jaar met risicofactoren) aangeraden.

Uit de literatuurstudie kunnen we afleiden dat *Flexofytol®* veiliger is voor bepaalde populaties. Voor patiënten waar de leeftijd, de voorgeschiedenis en/of mogelijke interacties met andere medicatie het gevaarlijk maken om een NSAID in te nemen, kan dit interessant zijn. Dit werd in deze masterproef niet onderzocht.

Ten slotte moet men voor het aanschaffen van een doos *Flexofytol®* geen voorschrift hebben. Dit bespaart de patiënt een consultatie bij de dokter bij wederkerende pijnklachten.

De nadelen van het gebruik van kurkuma

De hoeveelheid capsules die ingenomen moet worden, kan als een nadeel ervaren worden. Twee keer twee capsules per dag kan veel zijn, zeker voor patiënten met reeds bestaande polymedicatie. Wel bestaat er tegenwoordig als variant *Flexofytol Forte®* dat dit aantal halveert naar tweemaal één capsule (en éénmaal één capsule voor chronisch gebruik).

Ook duurt een behandeling met Ibuprofen 600mg slechts zeven dagen, dit is de helft van een (acute) behandeling met *Flexofytol®*.

Verder is er een belangrijk verschil in de kost. Een groot voordeel aan Ibuprofen 600mg is dat het een goedkoop product is en in België terugbetaald wordt. Een doos van 30 tabletten kost 6,73 euro (waarvan 6,07 euro door de mutualiteit wordt terugbetaald) (www.bcfi.be). Voor het onderzoek had een patiënt 21 van de 30 tabletten nodig, in valuta komt dit op 4,70 euro (of 0,46 euro na tussenkomst van de mutualiteit). Een doos van *Flexofytol®* kost 20,90 euro voor 60 capsules (www.farmaline.be), waarvan 56 capsules nodig zijn voor een volledige behandeling van twee weken, wat op een bedrag van 19,51 euro neerkomt. Dit is een aanzienlijk verschil, dat, o.a. een financieel zwakker patiënt, kan afschrikken. In dit onderzoek was dit de grootste drempel om patiënten in G1 te krijgen. Dit werd opgelost met behulp van vertegenwoordigers van het bedrijf *Tilman®*. Dit is het bedrijf dat *Flexofytol®* produceert. Zij hebben dit onderzoek gesponsord door een paar staaltjes achter te laten op onze praktijk, om zo de kostprijs schappelijk te maken. Verder is het bedrijf niet betrokken bij dit onderzoek. Interessant is dat het aanschaffen van een grotere doos (180 capsules) *Flexofytol®* gepaard gaat met een daling in prijs van ongeveer 33% per capsule.

De minimale daling in NRS, die noodzakelijk is om door een patiënt als betekenisvol te worden ervaren, is 1.65. Uit mijn onderzoek is gebleken dat de patiënten in de G1 gemiddeld slechts een daling ervaren van 1.12. Dit is slechts 68.5% van de nodige daling, waardoor ik spijtig genoeg niet kan zeggen dat kurkuma een significante NRS-daling met zich meebrengt. Dit is in vergelijking met een gemiddelde daling van 4.56 bij de G2, wat meer dan viermaal zoveel is.

De beperkingen van het onderzoek

Wegens een onverwachte lage participatie van de patiënten (voornamelijk door verloren papieren of omdat ze de papieren zijn vergeten in te vullen), de grote toename van Covid-19 consulten (die voornamelijk naar de HAIO werden doorgeschoven) en het ontbreken van de medewerking van de collega's in de praktijk (geen enkele geïncludeerde patiënt kwam van een collega), moet deze studie het eveneens met een te povere steekproefgrootte doen om wetenschappelijk of klinisch significant te zijn.

De onderzoekspopulatie was volledig wonende in provincie Antwerpen. De resultaten kunnen dus niet gegeneraliseerd worden naar andere landen waar externe factoren, bv. het warme weer of een lager stressgehalte in het dagelijks leven, een invloed op de pijnklachten kunnen hebben.

Het onderzoek beperkte zich tot patiënten tussen de 18 en 75 jaar, waarvan de klachten maximaal vier weken aanwezig waren en een minimale NRS hadden van vier. Daarbij kwam nog een lijst van exclusiecriteria gebaseerd

op risicofactoren van beide groepen. Een groot gedeelte van deze exclusiecriteria waren gebaseerd op de risicofactoren voor het gebruik van G2, maar werden doorgetrokken naar G1. Het had interessant geweest om de patiënten met contra-indicaties voor G2 op te volgen in G1.

Bij de patiënten die gebruik maakten van extra therapieën werd er geen rekening gehouden met de aard, noch de frequentie, noch de hoeveelheid van de therapie. Zo werden de twee patiënten die naar de kinesist zijn gegaan in dezelfde categorie gezet, terwijl de ene patiënt viermaal één uur was geweest en de tweede slechts éénmaal één uur. Verder nog werd er geen onderscheid gemaakt tussen twee totaal verschillende soorten therapieën (vb. gebruik van paracetamol en kinesitherapie).

De lage therapietrouw in G1 spiegelt het effect van *Flexofytol®* bij goede therapietrouw niet af.

Verder kan er ook gespeculeerd worden over de duur van de therapie. Een gedeelte van de lage rugpijnklachten verbeteren spontaan op twee weken, zonder dat de therapie noodzakelijk hoeft te zijn. De NRS-daling op twee weken in G1 zou voor een groot deel te danken kunnen zijn aan het spontaan verloop van acute lage rugpijn.

Dit onderzoek bekeek alleen de werking van één bepaald merk van kurkumacapsules, namelijk F*lexofytol®*. Dit kan dus niet veralgemeend worden naar andere kurkuma-gebaseerde pijnmedicatie, bv. *Curcufen® EG*.

Dit geldt eveneens voor het type NSAID's. Alle patiënten van G2 kregen een behandeling met Ibuprofen 600mg. Er bestaan echter nog veel verschillende NSAID's die gebruikt worden voor soortgelijke klachten (bv. Diclofenac 75mg). Dit onderzoek kan eveneens niet veralgemeend worden naar alle NSAID-groepen.

Vergelijking met de literatuur

Het gebruik van kurkuma als behandeling van gewrichtsklachten is in de literatuur al in beperkte mate onderzocht. De resultaten hierover zijn over het algemeen zeer positief. Er bestaat een significante daling van pijnklachten wanneer de patiënten de medicatie correct gebruiken. Ik heb geen onderzoek teruggevonden die het effect specifiek op rugklachten onderzocht. Gastro-intestinale klachten en gele stoelgang werden vernoemd als de meest voorkomende bijwerkingen van kurkuma-gebaseerde medicatie. In mijn studie werden er geen bijwerkingen gerapporteerd door de deelnemende patiënten. Mijn steekproefgrootte was ook kleiner dan deze van de bestaande onderzoeken. Dit onderzoek is het eerste onderzoek dat plaats heeft gevonden in België. In mijn studie werd er geen significante verbetering ervaren door de patiënten die behandeld werden met kurkuma. Dit is in tegenstelling tot de literatuur, waar kurkuma een gelijke daling in pijnscore bleek te veroorzaken als de tegenoverstaande controle-therapie (NSAID).

Suggesties voor volgende onderzoeken

Zoals eerder vermeld, lijkt het me interessant om de doeltreffendheid van kurkuma op de patiëntenpopulatie die contra-indicaties heeft voor NSAID's te testen. Vooral gezien de volgende stap op de pijnladder (na paracetamol en/of NSAID's) al direct het toevoegen van een zwak opiaat, met alle bijwerkingen en gevaren die daaraan geassocieerd zijn, is. Het zijn ook deze patiënten die het meeste baat gaan hebben aan een alternatieve behandeling.

Ook lijkt het me interessant om patiënten met chronische pijnklachten onder chronische behandeling met kurkuma te volgen. Zien wat het effect van kurkuma kan zijn wanneer het langer dan twee weken wordt gebruikt.

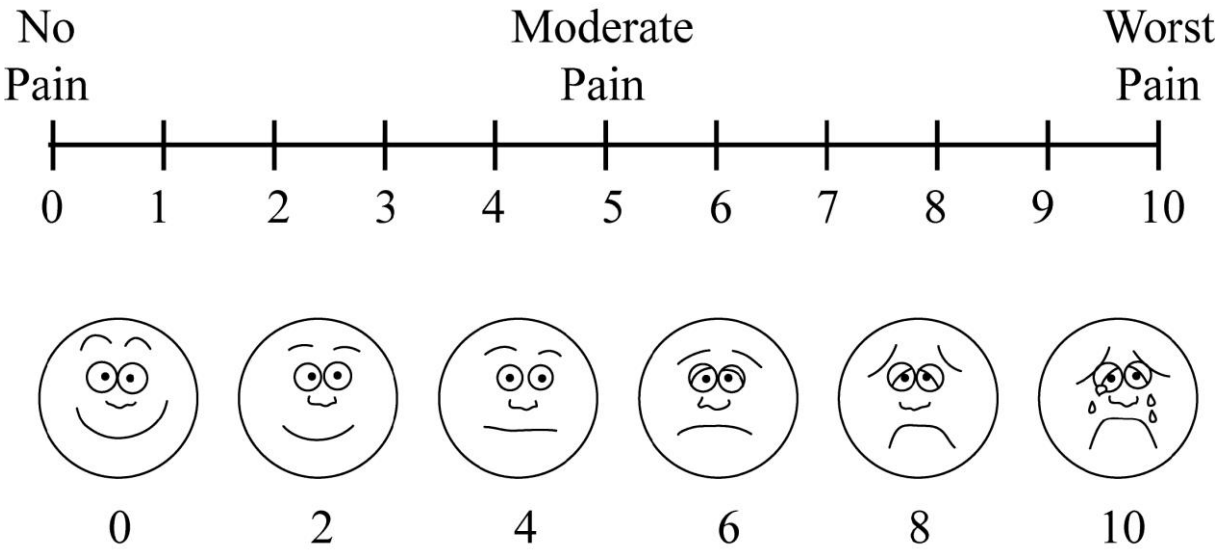
Het belangrijkste werkpunt voor toekomstige onderzoeken is de grootte van de steekproef. Het zou interessant zijn zou deze aanzienlijk groter zijn.

Bibliografie

1. Lo J, Chan L, Flynn S. A Systematic Review of the Incidence, Prevalence, **Costs**, and Activity and Work Limitations of Amputation, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Back Pain, Multiple Sclerosis, Spinal Cord Injury, Stroke, and Traumatic Brain Injury in the United States: A 2019 Update. Arch Phys Med Rehabil. 2021;102(1):115-31.
2. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2008(1):Cd000396.
3. Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways. Br J Gen Pract. 2016;66(645):172-3.
4. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2(2):Cd012087.
5. Singh AK, Kumar S, Vinayak M. Recent development in antihyperalgesic effect of phytochemicals: anti-inflammatory and neuro-modulatory actions. Inflamm Res. 2018;67(8):633-54.
6. Eke-Okoro UJ, Raffa RB, Pergolizzi JV, Jr., Breve F, Taylor R, Jr., Group NR. Curcumin in turmeric: Basic and clinical evidence for a potential role in analgesia. J Clin Pharm Ther. 2018;43(4):460-6.
7. Sun J, Chen F, Braun C, Zhou YQ, Rittner H, Tian YK, et al. Role of curcumin in the management of pathological pain. Phytomedicine. 2018;48:129-40.
8. Wu J LM, Zhou Y. Efficacy and side effect of curcumin for the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis of randomized cotrolled trials. Pak J Pharm Sci. 2019;32(1):043-51.
9. Henrotin Y MA. Natural Products for Promoting Joint Health and Managing Osteoarthritis. Curr Rheumatol rep. 2018;20(11):72.
10. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J Med Food. 2016;19(8):717-29.
11. Del Grossi Moura M, Lopes LC, Biavatti MW, Kennedy SA, de Oliveira ESMC, Silva MT, et al. Oral herbal medicines marketed in Brazil for the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Phytother Res. 2017;31(11):1676-85.
12. U.S. Department of Health HS. Low Back Pain Fact Sheet. National Institute of Neurological Disorders and Stroke.
13. MD Teresa L. Coats MDGB, PhD Narinder K. Nangia, MD Mark T. Brown. Effects of Valdecoxib in theTreatment of Chronic Low Back Pain Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. Clinical Therapeutics. 2004;26(8):1249-60.
14. Ehrich EW DG, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. . J Rheumatol 2000 27(11):2635-41.
15. Bahreini M, Safaie A, Mirfazaelian H, Jalili M. How much change in pain score does really matter to patients? Am J Emerg Med. 2020;38(8):1641-6.
16. Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. J Orthop Traumatol. 2009;10(4):185-91.
17. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. Rev Saude Publica. 2015;49.

Bijlage

Bijlage 1: Numeric (pain) rating scale (NRS)



Bijlage 2: Dagboek medicatie inname

Patiëntcode: Initialen: Geslacht:

Leeftijd: Product: Keuze:

Algemeen activiteitsniveau

Gemiddelde wekelijkse sport- en bewegingsactiviteit (aard en aantal minuten/uren):

……
……
……

Gemiddeld wekelijks werk (jobfunctie, aantal uren en aard van de fysieke activiteit op het werk):

……
……
……

Agenda

(iedere avond in te vullen door patiënt)

	Week 1	Week 2
Dag 1 **Datum: ……..**	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit*: …….. Aantal minuten intensieve activiteit**: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën°: …… …….. …….. …….. ……..	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 2	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10

	Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..	Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 3	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 4	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: ……..	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: ……..

	Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..	Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 5	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 6	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 7		

	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. …….. Aantal uren zittend werk afgelopen week: …….. …….. Aantal uren staand werk afgelopen week: …….. …….. Aantal uren fysiek werk afgelopen week: …….. …….. Kreeg een arbeidsongeschiktheidsattest? Zo ja, hoeveel dagen? …….	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. …….. Aantal uren zittend werk afgelopen week: …….. …….. Aantal uren staand werk afgelopen week: …….. …….. Aantal uren fysiek werk afgelopen week: …….. …….. Kreeg een arbeidsongeschiktheidsattest? Zo ja, hoeveel dagen? …….

*Definitie matig intensieve activiteit: voelbare verhoging van hartslag, ademhalingsritme en/of ademhalingsdiepte door fysieke inspanning. Tijdens de inspanning is het nog steeds mogelijk om een gesprek te voeren.

**Definitie intensieve activiteit: voelbare verhoging van hartslag, ademhalingsritme en/of ademhalingsdiepte door fysieke inspanning. Tijdens de inspanning is het niet mogelijk om een gesprek te voeren.

°Voorbeelden van andere therapieën: kinesitherapie, andere medicatie dan voorgeschreven, warmte- of ijs applicatie, …

Bijlage 3: Goedkeuring Ethisch Comité Universitair Ziekenhuis Antwerpen en Universiteit Antwerpen

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

COMITE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Dr. N. Adriaenssens

Universiteit Antwerpen
Huisartsgeneeskunde

Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Peter Michielsen

SECRETARIAAT
tel: 03 821 38 97

HET VERGELIJKEN VAN HET EFFECT VAN IBUPROFEN EN KURKUMA OP SUBJECTIEVE PIJNKLACHTEN VAN PATIËNTEN MET CERVICALGIE EN/OF LUMBALGIE (manama Fabian Loontjes)

Belgisch Registratienummer: B3002020000271

datum	ons kenmerk	contact
15/02/2021	20/49/666	Secretariaat Ethisch Comité ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen bevestigt dat bovenvermelde studie voldoet aan de criteria gesteld in de wet van 7 mei 2004 en geeft een gunstig advies dd. 15/02/2021 .

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- Begeleidend schrijven dd. 27/11/2020
- CV onderzoeker
  Fabian Loontjens
- Informatie- en toestemmingsformulier NL aangepaste versie dd. 9/02/2021
  versie 3
- Protocol aangepaste versie dd. 9/02/2021
  versie 3
- Diverse
  Agenda

De volgende opmerkingen werden nog gemaakt:

1. Gelieve niet enkel Ethisch Comité Universiteit Antwerpen' te vermelden, maar 'Ethisch Comité Universitair Ziekenhuis Antwerpen en Universiteit Antwerpen' te vermelden.

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZA 20/49/666

datum	ons kenmerk	contact
15/02/2021	20/49/666	Secretariaat Ethisch Comité ethisch.comite@uza.be

Deze goedkeuring is geldig tot een jaar na bovenvermelde datum. Wij verzoeken u ons te melden wanneer de eerste deelnemer werd geïncludeerd, wanneer en waarom de studie (vroegtijdig) werd stopgezet of nooit werd opgestart.
Indien de studie nog loopt na een jaar verwachten we een follow-up rapport waarin eventuele voorvallen worden gemeld.
Tot slot wijzen we er op dat, voor in het UZA lopende studies, de ernstige ongewenste voorvallen dienen gerapporteerd via het incidentenmeldingssysteem

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. P. Michielsen
Voorzitter Ethisch Comité

Cc: FAGG - Research & Development Department, Victor Hortaplein 40, bus 40 - 1060 Brussel
Prof. dr. R. Remmen, UA - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk
De heer F. Loontjens, NVT, Gerardus Stijnenlaan 50 - 2180 Ekeren

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Vervolg blz. 3 van het adviesformulier betreffende project EC UZA 20/49/666

datum	ons kenmerk	contact
15/02/2021	20/49/666	Secretariaat Ethisch Comité ethisch.comite@uza.be

Samenstelling Ethisch Comité sinds 1/11/2020.
Deze studie werd besproken op vergadering van 15/02/2021.

	Functie	M/V	Aanwezig
Voorzitter			
MICHIELSEN Peter	Voorzitter/Gastro-enteroloog	M	+
Ondervoorzitter			
CRAS Patrick	Ondervoorzitter/Neuroloog	M	+
IEVEN Greet	Ondervoorzitter/Klinisch Bioloog	F	+
Leden EC UZA			
BLAUMEISER Bettina	Medisch geneticus	F	+
DE BAETSELIER Elyne	Verpleegkundige	F	+
FIERENS Lina	Verpleegkundige	F	-
HENS Kristien	Ethicus	F	-
KWAKKEL-VAN ERP Hanneke	Pneumoloog	F	+
MICHIELS Barbara	Huisarts	F	+
PAELINCK Bernard	Cardiochirurg	M	-
SCHOETERS Veerle	Verpleegkundige	F	+
VAN DEN BRANDE Jan	Oncoloog	M	-
VAN DEN EEDE Filip	Psychiater	M	-
VAN DYCK Pieter	Radioloog	M	-
VAN PRAAG Dominique	Psychologe	F	-
VANSWEEVELT Thierry	Jurist	M	-
VERLOOY Joris	Pediater	M	+
WYERS Griet	Apotheker	F	+
Toegevoegde leden UA			
BORTIER Hilde	Arts, emerita hoogleraar UA	F	+
DE MEESTER Ingrid	Farmacoloog / Onderzoeker UA	F	-
GRANAAS Kristina	Medewerkster Dep. Onderzoek	F	-
Uitgenodigde Experten			
IDES Kris	Kinesitherapeut	M	-
LUYTEN Leon	Arts in het beheer van gezondheidsgegevens	M	-
MICHIELSENS Inge	Jurist	F	+
MOONS Pieter	Coördinator bio- en weefselbank	M	+
POSSEL Michael	Gezonde vrijwilliger	M	-
VAN DE WILDEBERGH Daphné	Jurist	F	-
VAN HONSTE Guy	Patiëntenvertegenwoordiger	M	+
VANDERMOTTEN Yves	Gezonde vrijwilliger	M	-

The Ethics Committee states that no individual member of the Ethics Committee who may have an affiliation with the study or sponsor, has voted in the deliberations for this trial.
The Ethics Committee states that it is organised and operates according to the ICH/GCP guidelines, the applicable laws and regulations, and
their own written operating procedures.

Bijlage 5: Het protocol van de masterproef

University of Antwerp
Faculty of Health & Health Sciences
Department of Medicine

PROTOCOL:

Het vergelijken van het effect van orale toediening van Ibuprofen met de orale toediening van kurkuma (onder de vorm van Flexofytol®) op subjectieve pijnklachten van patiënten met cervicalgie en/of lumbalgie.

Fabian Loontjens
S0123872
MaNaMa Huisartsgeneeskunde

Masterproef (protocol) 2019-2022
Promoter: dr. Adriaenssens Niels

Universiteit Antwerpen

Inhoud

Inleiding 36
Doelstelling 38
Methode 38
Steekproefgrootte 38
Zoekstrategie literatuur 40
In- en exclusiecriteria 40
Datacollectie 43
Analyse 44
Bijlage 12
Bibliografie 507

Inleiding

Pijn en inflammatie zijn veel voorkomende klachten in de eerstelijnsgeneeskunde. Vaak is die klacht van chronische aard en zoeken patiënten daarom hulp bij hun huisarts. Daarbij komen de klachten meer voor naarmate de populatie ouder wordt en gezien mensen alsmaar ouder worden vormt dit een groeiend probleem in de maatschappij.

In de hedendaagse praktijk worden deze klachten medicamenteus grotendeels behandeld met behulp van NSAID's. Hoewel deze middelen vaak verlichting van de klachten met zich meebrengen, zijn er helaas ook gevaren voor de gezondheid, voornamelijk bij langdurig gebruik. Zoals bijvoorbeeld het risico op verhoogde bloeddruk, bloedklonters, peptische ulcera, nefropathieën en nierfalen, bloedplaatjes dysfunctie, hartfalen en *sudden cardic death (1)*. Daarbij komt kijken dat hoe ouder de patiënt(e) is, hoe groter de kans is op deze bijwerkingen.

Daarom is het van belang om andere mogelijkheden te verkennen voor het behandelen van pijn en inflammatie. Deze zoektocht brengt ons tot een alternatieve en minder onderzochte geneeskunde. Een geneeskunde dat al meer dan duizende jaren in Indische, Chinese en veel andere Aziatische culturen wordt gebruikt. Het gebruik van allerlei kruiden en plantenextracten zoals kurkuma, een bestanddeel afkomstig van *Curcuma Longa* het hoofdbestanddeel van curry, zijn daar gekend ter behandeling van pijn.

Het is ondertussen al bewezen dat kurkuma een regulerend effect heeft op vele systemen dat invloed hebben op pijn. Het kan de activiteit en synthese inhiberen van COX-2, 5-lipooxygenase (5-LOX), phospholipase A2 en andere enzymen dat geïmpliceerd zijn bij inflammatie en pijn (1-3). Daarbij komt dat er bij het gebruik van kurkuma veel minder bijwerkingen zijn gerapporteerd. Kurkuma wordt dan ook als "generally recognized as safe (GRAS)" geklasseerd in de "United States Food and Drug Administration" (FDA) (2, 3). In verschillende studies wordt aangetoond dat er geen dosis restricties noodzakelijk zijn rekening houdend met nevenwerkingen. Dit werd tot een maximale dosis van 8-12g per dag onderzocht. Een andere studie van 24 subjecten dat behandeld werden met dosissen van 1-12g per dag toonde milde bijwerkingen bij 7 subjecten, namelijk diarree (n = 2), hoofdpijn (n = 2), huiduitslag (n = 1) en gele stoelgang (n = 2) (4). Verder vertoonden 2 subjecten uit 15 van een andere studie diarree (n = 1) en misselijkheid (n = 1) (5).

Het grote nadeel aan kurkuma-gebaseerde medicamenten is dat kurkuma een hydrofobe molecule is. Dit zorgt voor een lage absorptie en distributie en dus een lage *bioavailability* van het actief bestanddeel. Verder is er een snel metabolisme en hoge excretie van de actieve molecule wat dit probleem nog verergerd. De oplossing hiervoor is encapsulatie van de molecule met lipiden of *nano-encapsulatie* (1-3). Dit is het inpakken van het actief bestanddeel in kleine dosis met beter absorbeerbare "verpakkingen". Dit heeft tot gevolg dat er een kleinere dosis van het bestanddeel nodig is om hetzelfde effect te verkrijgen. Waardoor er ook minder bijwerkingen ontstaan (6).

Onderzoek heeft al uitgewezen dat kurkuma gebruik bij pijn veroorzaakt door osteoarthritis van de knie, heup of hand minstens even effectief werkt als Ibuprofen of Diclofenac, maar met minder nevenwerkingen ter hoogte van het gastro-intestinaal en cardiovasculair stelsel (1, 7). Hoewel dit in vele studies wordt vermeld, moet er bij vermeld worden dat ze suggereren dat de steekproefgrootte van de RCT's vaak niet significant genoeg is en dat verder onderzoek nodig is, maar dat de resultaten veelbelovend zijn (1, 7-9). In tegenstrijd met deze uitspraak staat één Braziliaans onderzoek waar het gebruik van kurkuma geen duidelijke verbetering toonde ten opzichte van placebo voor het behandelen van osteoarthritisklachten (10).

Verder wordt ook gemeld dat kurkuma een gunstig effect heeft op neuropathische pijn veroorzaakt door verwondingen, ziekte, intervertebrale discus herniatie, pijn veroorzaakt door kanker, viscerale pijn, *delayed onset muscle soreness* (DOMS) en musculoskeletale pijn (3). In deze studie ga ik me vooral focussen op de laatste, de musculoskeletale pijn. Meer specifiek ter hoogte van de nek en de lage rug.

Het gebruik van NSAIDs, met alle bijhorende bijwerkingen, hoort bij de behandeling van cervicalgie en lumbalgie en ook hier is de leeftijd van de gemiddelde patiënt aan de hogere kant. Aangezien geneesmiddelen gebaseerd op het actief bestanddeel van kurkuma (zoals Flexofytol®) nog niet voldoende onderzocht zijn, worden ze weinig voorgeschreven aan patiënten voorgeschreven, hoewel ze even doeltreffend zouden kunnen zijn als de standaard behandeling, maar met beduidend minder nevenwerkingen. In deze studie zal ik patiënten de keuze geven tussen beide behandelmogelijkheden. Dit met de vraag of ze een DAGBOEK willen bijhouden waarin ze het effect van de behandeling op hun klacht en de ondervonden nevenwerkingen dagelijks beschrijven. met de hoop betekenisvolle resultaten te verschaffen over het gebruik van kurkuma bij Cervicalgie en Lumbalgie.

Met het gebruik van een PICO ga ik een een duidelijke omschrijving van het doel van deze studie geven. De 'P' (Patient) zou elke patient zijn dat op langs de huisartsenpraktijk gaat met 'cervicalgie' of 'lumbalgie' als hoofdklacht. De 'I' (Intervention) is het gebruik van kurkuma gebaseerde medicatie (Flexofytol). De 'C' (Comparison) is het gebruik van Ibuprofen 600mg 3dd1. De 'O' (Outcome) gaat het vergelijken van de klachtenverbetering zijn tussen beide interventies met gebruik van een *Numeric rating scale (NRS*) (*Bijlage 1*).

Doelstelling

Onderzoeksvraag:

Welke effect heeft kurkuma (in dit onderzoek onder de vorm van *Flexofytol®*) op de *Numeric rating scale (NRS)* in vergelijking met het gebruik van *Ibuprofen*, bij patiënt die lijden aan lumbalgie en/of cervicalgie?

Doel van de studie:

In deze studie wordt de vraag gesteld of fytotherapie een alternatief kan bieden voor de behandeling van pijnklachten bij acute lumbalgie en/of cervicalgie. Het product dat wordt onderzocht in deze studie is *kurkuma*.

Opmerking:

In de periode van deze studie loopt er een andere studie, waarin een ander product op gelijkaardige manier vergeleken worden met Ibuprofen. Het gaat hier om de orale toediening van *traumeel*. Deze studie wordt verder niet vermeld in dit onderzoek. Wel kunnen de resultaten van patiënten uit de verschillende onderzoeken, met name de patiënten die Ibuprofen kregen, onderling worden gedeeld om zo de studiepopulatie te vergroten.

Methode

Het gaat om een monocentrisch-, interventioneel onderzoek. De onderzoekspopulatie voor dit onderzoek zal grotendeels afkomstig zijn uit de huisartsenpraktijk *Medizorg-Wuustwezel.* Hier zullen de patiënten die zich aanmelden met klachten van cervicalgie en/of lumbalgie geïncludeerd worden in het onderzoek, indien de in- en exclusiecriteria dit toestaan (zie verder). Verder zal de onderzoekspopulatie aangevuld worden door patiënten, die voldoen aan dezelfde criteria, komende uit de huisartsenpraktijk van de bovenvermelde gelijklopende studie. Uit deze praktijk zullen patiënten dat *Ibuprofen* als behandeling krijgen geïncludeerd worden.

De *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) definiëert acute klachten als "*een paar dagen tot een paar weken*" (11). In deze studie interpreteren we dit als minder dan 4 weken. De screening voor het onderzoek gebeurt door iedere werkzame huisarts in de praktijk, maar het informed consent wordt steeds overlopen met de huisarts in opleiding (HAIO) die het onderzoek uitvoert. Op die manier wordt er verzekerd dat de patiënt de juiste informatie krijgt. De periode waarin de geschikte patiënten geïncludeerd zullen worden zal tussen de 6 maanden en 1 jaar duren.

Het aantal geschikte kandidaten die zullen wensen te participeren is momenteel nog niet te bepalen. Dit omdat ik nog geen inzicht heb in de database van *Medizorg-Wuustwezel* en dus ook niet in het voorkomen van de benodigde klacht, noch de wil van de patiënten om te participeren.

Er wordt aan iedere patiënt de mogelijkheid gegeven een keuze te maken tussen beide behandelingen, namelijk *Ibuprofen* en kurkuma (*Flexofytol®*). Voor zijn keuze krijgen de patiënten steeds uitleg over beide producten en een informed consent. Het doel van de studie is om zoveel mogelijk te randomiseren. Aangezien de 2 parallel lopende studies evenzeer de database van Ibuprofen gebruikende patiënten gaan aanvullen, zou er in *Medizorg-Wuustwezel* driemaal zoveel *Flexofytol®* voorgeschreven worden als *Ibuprofen*.

De patiënt beide producten afwijzen. Hij krijgt telkens de mogelijkheid om zelf zijn behandeling te kiezen. Hetzij met een ander preparaat, hetzij zonder medicamenteuze tussenkomst. Deze populatie wordt in een andere database opgeslagen omdat er geen randomisatie plaats vond. Indien de patiënt bereid is om beide producten in te nemen, bepaalt de arts welk product er voorgeschreven wordt.

Een geblindeerde studie opzetten is niet mogelijk aangezien de patiënt zelf de medicatie gaat aankopen in de apotheek.

Steekproefgrootte

De dataverzameling zal op 01/04/2021 van start gaan en lopen tot 30/04/2022. Dit geeft me iets meer dan één jaar voldoende subjecten te vinden die gewillig zijn om deel te nemen aan het onderzoek en niet buiten de in- en exclusie criteria vallen. Dit is geen lange periode en daardoor kan mijn steekproefgrootte niet heel groot zijn. Dit heb ik proberen in te rekenen in mijn steekproefberekening, die ik berekend heb aan de hand van de formule voor een "continuous outcome non-inferiority trial". Ik heb deze formule gekozen omdat ik niet

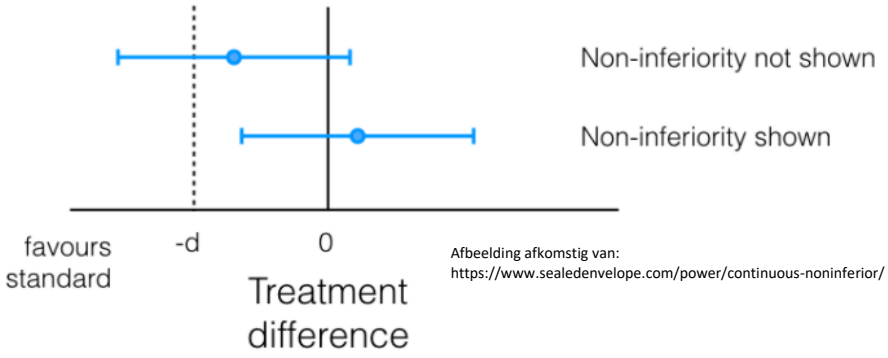
probeer te bewijzen dat kurkuma een beter effect zou hebben dan Ibuprofen, maar minstens even effectief zou werken en dit hopelijk met minder (ernstige bijwerkingen) :

$$n = f(\alpha, \beta) \times 2 \times \sigma^2 / d^2$$

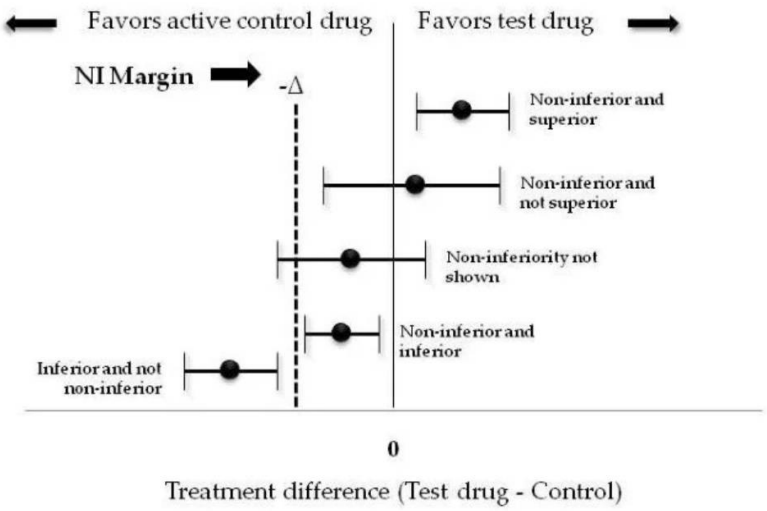
- Mijn “α-error” heb ik vergroot naar 0,10 hoewel de meeste onderzoeken er 0.05 voor nemen. Dit betekent dat de kans op een vals positieve uitkomst of dat de waarschijnlijkheid op het verwerpen van een ware nul-hypothese stijgt. Hetzij dat er dus een grotere kans is dat de uitkomst van mijn onderzoek een verschil zal vinden waar er geen bestaat.
- Mijn “β-error” zet ik op 20%, dit wordt in het algemeen ook gedaan. Het is de andere vaak gebruikte 90% of 95%. Dit betekent dat de kans op een vals negatieve uitkomst of de waarschijnlijkheid dat ik een valse nul-hypothese verwerp stijgt. Hetzij meer kans op het vinden van een nul-hypothese waar er in werkelijkheid geen bestaat. De “power” (1- β-error) van het onderzoek daalt dusdanig.
- Uit studies waar het effect van NSAID’s (Ibuprofen en Valdecoxib) vergeleken werd met het effect van een placebo gebruikten ze een standaarddeviatie van 3,6 (12, 13). Bij het gebruiken van een standaarddeviatie van 3,6 zou mijn steekproef te groot zijn om haalbaar te zijn. Daarom opteer ik voor een standaarddeviatie van 2,0.
- Voor mijn “non-inferiority limit d” ga ik voor 1,65 gaan. Dit werd gebaseerd op een onderzoek waarbij 150 patiënten met acute pijn werden onderzocht (14). Hier werd aangegeven dat een verandering van 1,65 in NRS kan beschouwd worden als klinisch relevant.

Met deze getallen zou ik aan het einde van het onderzoek het volgende kunnen zeggen:

Dat als er effectief geen verschil bestaat tussen de behandeling met Ibuprofen of met kurkuma, dat er 38 patiënten (19 per groep) nodig zijn om met 80% zekerheid te kunnen zeggen dat de lagere limiet met een 90% vertrouwensinterval boven de “non-inferiority limiet (d)” van -1,65 zal zijn.



Afbeelding afkomstig van:
https://www.sealedenvelope.com/power/continuous-noninferior/



Afbeelding afkomstig van:
https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-12-106

Mijn steekproefgrootte zal dusdanig uit minstens 38 subjecten moeten bestaan, die gelijk verdeeld zullen over beide groepen (19 personen per groep). Dit lijkt me haalbaar in de aangegeven onderzoeksperiode, +/- 1 patiënt per 3 weken die wilt deelnemen aan het onderzoek en die voldoet aan de in- en exclusiecriteria.

Indien er doorheen de onderzoeksperiode meer patiënten gewillig zijn deel te nemen, zal de sterkte van dit onderzoek aangepast kunnen worden en de credibiliteit van het onderzoek kunnen toenemen.

Daar komt nog bij kijken dat de 19 patiënten die in de Ibuprofen-groep opgenomen worden voor dit onderzoek uit een gemeenschappelijke database komen. Een database dat opgebouwd wordt door deze studie en de parallel lopende studie van Ilya Stas, die eerder in dit protocol vernoemd wordt. Dit zorgt ervoor dat een gedeelte van de 19 geïncludeerde patiënten in de Ibuprofen groep mogelijks afkomstig zullen zijn van een andere praktijk.

Zoekstrategie literatuur

Op 4 januari 2020 ben ik begonnen aan mijn onderzoek. Voor mijn zoektocht heb ik MEDLINE/PubMed database gebruik met zoekwoorden geassocieerd aan “Turmeric”, “Curcum*”, “analgesia” of “pain”. En de gecombineerde zoektermen “curcumin[MeSH Terms] AND pain[MeSH Terms]” , “turmeric[MeSH terms] OR curcum*[MeSH terms] AND analgesia” en turmeric[MeSH terms] OR curcum*[MeSH terms] AND pain. Als extra filters werden de publication dates gelimiteerd tot “5 years” en species tot “Humans”.

Hieronder vindt u het aantal artikels dat we per zoekterm terugvonden:

((curcumin[MeSH Terms]) AND pain[MeSH Terms]) : 26 hits (laatste 29/03/2020)

(((turmeric[MeSH terms]) OR curcum*[MeSH terms]) AND analgesia) : 1 hit (29/03/2020)

(((turmeric[MeSH terms]) OR curcum*[MeSH terms]) AND pain) : 34 hits (29/03/2020)

In- en exclusiecriteria

De in- en exclusiecriteria werden gebaseerd op een studie die onderzoek deed naar de werking van NSAID’s bij lumbalgie (15). Hier werden nog enkele criteria aan toegevoegd.

Inclusie:

- Mannen en vrouwen van 18 tot 75 jaar
- Aanmeldingsklacht van lumbalgie of cervicalgie
- Klachten minder dan 4 weken bezig

- NRS bij aanmelding ≥4
- Informed constent begrepen en ondertekend

Exclusie:

- Gekende anatomische abnormaliteit die de oorzaak kunnen zijn van de cervicalgie/lumbalgie
- Paresthesieën of krachtsverlies bij klinisch onderzoek
- Rug- of nekoperatie in de voorgeschiedenis
- Diabetes
- Neurologische aandoening
- Cardio-renale aandoening waarbij toediening van NSAID een gevaar vormt
- Voorgeschiedenis van NSAID-gerelateerde gastritis, maagulcera of intestinale bloedingen
- Zwangere vrouwen
- Niet-wilsbekwame patiënten
- Allergisch voor kurkuma of bestanden van *Flexofytol®* en NSAID's
- Alcohol- of drugmisbruik
- Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia op basis van coumarinen en heparinen

Bijkomende voorzorgsmaatregelen (gebaseerd op NHG-richtlijnen):

- Bij patiënten vanaf 70 jaar wordt preventief een PPI opgestart
- Bij patiënten tussen 60 en 70 jaar wordt preventief een PPI opgestart indien er een risicofactor aanwezig is (diabetes, reumatoïde artritis).
- Bij patiënten tussen 60 en 70 jaar wordt preventief een PPI opgestart indien volgende medicatie wordt genomen: cumarinederivaat, DOAC, P2Y12-remmer, acetylsalicylzuurderivaat, systemisch werkend glucocorticoïd, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton
- Er wordt preventief een PPI gestart indien de patiënt een ulcus of maagcomplicaties in de voorgeschiedenis heeft.
- Indien een patiënt maagklachten ontwikkelt wordt het NSAID gestopt en wordt er een PPI voorgeschreven.

Ethisch comité en informed consent

Onderaan dit protocol werd het informed consent toegevoegd. Zoals hierboven vermeld werd, zal iedere patiënt dit informed consent overlopen met de HAIO die dit onderzoek uitvoert. De patiënten krijgen uitleg over beide producten (inclusief gevaren en kosten), over het doel en het verloop van de studie en contactgegevens van de huisartsenpraktijk. Er wordt benadrukt dat de patiënt steeds de vrije keuze heeft om één van de producten (of beide producten) te weigeren. Er wordt duidelijk gecommuniceerd dat de patiënt op ieder moment uit de studie mag stappen en hoe dit praktisch dient te gebeuren.

De studie zal pas van start gaan wanneer er toestemming werd verkregen van het ethisch comité.

Intervention and Comparison intervention

Het gebruik van beide producten verloopt zoals beschreven in de bijsluiter.

Flexofytol®: 2 capsules 's ochtends en 2 capsules 's avonds gedurende 2 weken.

Ibuprofen 600mg: 3 keer per dag (bij een voedingsmaal) gedurende 1 week

Ibuprofen 600mg is enkel op voorschrift verkrijgbaar. De prijs ligt rond de 8 euro voor 50 tabletten.

Flexofytol® is vrij verkrijgbaar in de apotheek. De prijs ligt hierbij rond de 20 euro voor 60 tabletten.

In beide gevallen is de kostprijs volledig ten laste van de patiënt.

Veiligheid

De voornaamste risico's bij inname van Ibuprofen zijn gastro-intestinale en nefrologische bijwerkingen. Dit zal steeds meegedeeld worden aan de patiënt. Voor kurkuma blijkt uit de literatuur dat de meest voorkomende bijwerkingen diarree, hoofdpijn, uitslag en gele stoelgang te zijn. Dit in tegenstrijd met de bijsluiter van *Flexofytol®* dat het volgende vermeld "Heeft geen nevenwerkingen op het spijsverteringssysteem (het beschermt juist de wand van het spijsverteringskanaal)" en volgende waarschuwingen:

- Niet gebruiken tijdens zwangerschap of borstvoeding.
- Niet gebruiken bij obstructie van de galwegen.
- Vraag een medisch advies bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia op basis van coumarinen en heparinen.
- Het gebruik onderbreken in geval van aanhoudende diarree.

Patiënten worden steeds aangeraden bij bijwerkingen meteen de huisartsenpraktijk te contacteren.

Datacollectie

Biomedische gegevens

- Naam
- Geslacht
- Geboortedatum
- Gewicht
- Lengte
- BMI
- Medische voorgeschiedenis
- Aantal minuten zeer intensief sporten per week
- Aantal minuten matig intensief sporten per week
- Aantal minuten laag intensief bewegen per week

Subjectieve pijnklachten

De data van de patiënten met lumbalgie en cervicalgie worden gescheiden gehouden in dit onderzoek.

- Bij aanmelding wordt de NRS genoteerd door de arts.
- Indien de patiënt Ibuprofen wenst te gebruiken wordt van deze verwacht gedurende 2 weken de NRS dagelijks te noteren. Hiervoor krijgt de patiënt een agenda mee naar huis. Er wordt gevraagd om dagelijks op hetzelfde uur in de avond te noteren wat de NRS gemiddeld was de afgelopen 24 uur. Daarnaast wordt er gevraagd of de patiënt uitzonderlijke fysische activiteiten* heeft uitgevoerd.
- Indien de patiënt Flexofytol® wenst te gebruiken wordt van deze verwacht gedurende minstens 2 weken de NRS dagelijks te noteren. Hiervoor krijgt de patiënt een agenda mee naar huis. Er wordt gevraagd om dagelijks op hetzelfde uur als de consultatie te noteren wat de NRS gemiddeld was de afgelopen 24 uur. Daarnaast wordt er gevraagd of de patiënt uitzonderlijke fysische activiteiten heeft uitgevoerd.
- Na twee weken wordt er een opvolgafspraak gepland. De NRS -agenda wordt hierbij afgegeven en er wordt besproken hoe de patiënt de behandeling heeft ervaren. Indien de patiënt andere behandelingen heeft toegepast dienen deze ook gemeld te worden. Daarnaast wordt er nog een laatste NRS afgenomen door de arts.

*Hiermee worden alle activiteiten bedoeld dat buiten de dagelijkse routine kunnen beschouwd worden. (vb. tennismatch, natuurwandeling, val of ongeluk, …)

Opslaan van gegevens:

De gegevens zullen gedurende 20 jaar opgeslagen worden. Ze worden bijgehouden in een Excel bestand en worden gepseudonimiseerd. Deze datacollectie en het beheer ervan gebeurt door de onderzoeker. De gegevens van de deelnemers die Ibuprofen nemen kunnen gedeeld worden met de masterproef die parallel met dit onderzoek loopt. Het delen van deze gegevens zal via de promotor verlopen. Beide studies hebben dezelfde promotor. De onderzoekers van beide studies geven de data gepseudonimiseerd door aan de promotor, die de database van de patiënten die Ibuprofen kregen beheert. Verder worden deze gegevens enkel in het kader van dit onderzoek gebruikt.

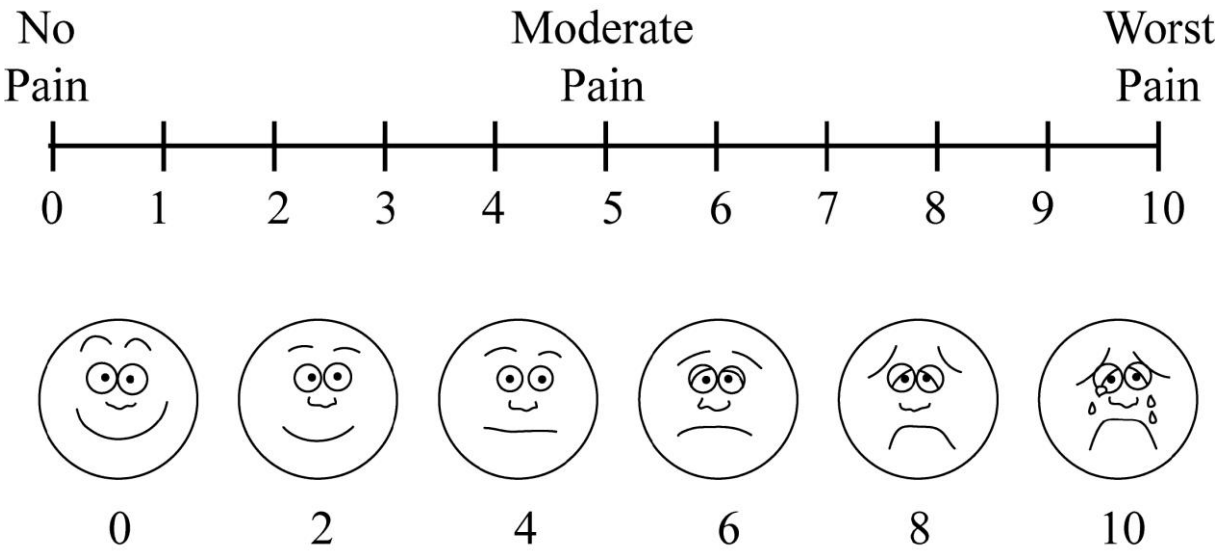
Analyse

Er worden 2 databases aangemaakt: 1 database voor de patiënten met lumbalgie en 1 database voor de patiënten met cervicalgie. Per patiënt worden 4 metingen in rekening genomen: de eerste NRS bij aanmelding, de gemiddelde NRS in week 1, de gemiddelde NRS in week 2 en de NRS bij het tweede consult. Dit zal voor het eerste deel van het onderzoek zijn. Namelijk het vergelijken van het effect beide preparaten wanneer deze voor een gelijke periode worden gebruikt.

Per product wordt in beide databases een gemiddelde genomen van iedere meting. Dit wordt in een staafdiagram weergegeven om zo de gemiddelde verandering in de loop van 2 weken van de NRS grafisch weer te geven per product en per pathologie.

Bijlage

Bijlage 1: Numeric (pain) rating scale (NRS)



Bijlage 2: Dagboek medicatie inname

Patiëntcode: Initialen: Geslacht:

Leeftijd: Product: Keuze:

Algemeen activiteitsniveau

Gemiddelde wekelijkse sport- en bewegingsactiviteit (aard en aantal minuten/uren):

……
……
……

Gemiddeld wekelijks werk (jobfunctie, aantal uren en aard van de fysieke activiteit op het werk):

……
……
……

Agenda

(iedere avond in te vullen door patiënt)

	Week 1	Week 2
Dag 1 **Datum: ……..**	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit*: …….. Aantal minuten intensieve activiteit**: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën°: …… …….. …….. …….. ……..	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 2	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10

	Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..	Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 3	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 4	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: ……..	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: ……..

	Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..	Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 5	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 6	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. ……..
Dag 7		

	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. …….. Aantal uren zittend werk afgelopen week: …….. …….. Aantal uren staand werk afgelopen week: …….. …….. Aantal uren fysiek werk afgelopen week: …….. …….. Kreeg een arbeidsongeschiktheidsattest? Zo ja, hoeveel dagen? …….	Aantal tabletten ingenomen: ……../3 Pijnscore: ……. /10 Aantal minuten matig intensieve activiteit: …….. Aantal minuten intensieve activiteit: …… Aard van de activiteiten: …….. Andere therapieën: …… …….. …….. …….. …….. Aantal uren zittend werk afgelopen week: …….. …….. Aantal uren staand werk afgelopen week: …….. …….. Aantal uren fysiek werk afgelopen week: …….. …….. Kreeg een arbeidsongeschiktheidsattest? Zo ja, hoeveel dagen? …….

*Definitie matig intensieve activiteit: voelbare verhoging van hartslag, ademhalingsritme en/of ademhalingsdiepte door fysieke inspanning. Tijdens de inspanning is het nog steeds mogelijk om een gesprek te voeren.

**Definitie intensieve activiteit: voelbare verhoging van hartslag, ademhalingsritme en/of ademhalingsdiepte door fysieke inspanning. Tijdens de inspanning is het niet mogelijk om een gesprek te voeren.

°Voorbeelden van andere therapieën: kinesitherapie, andere medicatie dan voorgeschreven, warmte- of ijs applicatie, …

Bibliografie

1. Singh AK, Kumar S, Vinayak M. Recent development in antihyperalgesic effect of phytochemicals: anti-inflammatory and neuro-modulatory actions. Inflamm Res. 2018;67(8):633-54.
2. Eke-Okoro UJ, Raffa RB, Pergolizzi JV, Jr., Breve F, Taylor R, Jr., Group NR. Curcumin in turmeric: Basic and clinical evidence for a potential role in analgesia. J Clin Pharm Ther. 2018;43(4):460-6.
3. Sun J, Chen F, Braun C, Zhou YQ, Rittner H, Tian YK, et al. Role of curcumin in the management of pathological pain. Phytomedicine. 2018;48:129-40.
4. Center UoMM. Complementary an Alternative Medicine Guide. Turmeric.
5. Lao CD, Ruffin MTt, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. BMC Complement Altern Med. 2006;6:10.
6. Avnesh Kumari RS, Anika Guliani, Sudesh Kumar Yadav. Nanoencapsulation For Drug Delivery. EXCLI Journal. 2014;13:265-86.
7. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J Med Food. 2016;19(8):717-29.
8. Wu J LM, Zhou Y. Efficacy and side effect of curcumin for the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis of randomized cotrolled trials. Pak J Pharm Sci. 2019;32(1):043-51.
9. Henrotin Y MA. Natural Products for Promoting Joint Health and Managing Osteoarthritis. Curr Rheumatol rep. 2018;20(11):72.
10. Del Grossi Moura M, Lopes LC, Biavatti MW, Kennedy SA, de Oliveira ESMC, Silva MT, et al. Oral herbal medicines marketed in Brazil for the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Phytother Res. 2017;31(11):1676-85.
11. U.S. Department of Health HS. Low Back Pain Fact Sheet. National Institute of Neurological Disorders and Stroke.
12. MD Teresa L. Coats MDGB, PhD Narinder K. Nangia, MD Mark T. Brown. Effects of Valdecoxib in theTreatment of Chronic Low Back Pain Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. Clinical Therapeutics. 2004;26(8):1249-60.
13. Ehrich EW DG, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. . J Rheumatol 2000 27(11):2635-41.
14. Bahreini M, Safaie A, Mirfazaelian H, Jalili M. How much change in pain score does really matter to patients? Am J Emerg Med. 2020;38(8):1641-6.
15. Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. J Orthop Traumatol. 2009;10(4):185-91.