

INGEFÆR OG LEDSMERTER



**Forskningstræning Almen Medicin
Hold 20, efterår 2013**

Lone Serup-Branda
Maria Storm Rasmussen
Anne Dorte Brostrøm Iversen
Stine Lykke Storgaard

Indholdsfortegnelse

Idé	2
Baggrund	2
Patologi - kortfattet	3
Patofysiologi - kortfattet	3
Formål	4
Metode	4
Skematisk oversigt over artikler	5
Artikel 1	7
Artikel 2	8
Artikel 3	11
Artikel 4	13
Artikel 5	15
Artikel 6	17
Diskussion	18
Referenceliste	21
Index	23

Idé

Er der evidens for at anbefale ingefær til behandlingen af ledsmerter i almen praksis?

Baggrund

Ledsmerter er et hyppigt symptom i befolkningen(8) og en hyppig henvendelsesårsag i almen praksis. Det opleves ofte, at patienter med artrose spørger lægen om råd og vejledning i forhold til smertestillende behandling.

Man anslår, at der her i Danmark er ca. 700.000 mennesker med gigtgener - dette sv.t hver 8. person (8). Den traditionelle behandling af ledsmerter inkluderer ofte en medicinsk behandling i form af NSAID, som typisk har god effekt.

NSAID er kontraindiceret hos ældre og hjertesygge patienter, og derudover er der kun få muligheder for medicinsk behandling af smerter. Der er paracetamol og morfikalignende præparater, hvorfor det synes relevant at undersøge, om et alternativt præparat kunne have en smertestillende effekt.

Ingefær er et kosttilskud, der markedsføres og sælges som behandling mod ledsmerter. Det præcise antal personer, som indtager ingefær som behandling mod ledsmerter findes ikke, men man ved fra undersøgelser i 2010, at 26.3 % af voksne danskere har brugt alternativ behandling indenfor det seneste år. Det er vist, at 52.8 % voksne danskere har brugt alternativ behandling på et tidspunkt i livet (10).

Et naturlægemiddel defineres i lovgivningen som ”lægemidler, hvis aktive indholdsstoffer udelukkende er naturligt forekomne stoffer i koncentrationer der ikke er væsentligt større end dem, hvori de forekommer i naturen”. Ingefær er ikke godkendt som naturlægemiddel mod ledsmerter, hvorfor det sælges som kosttilskud (11).

Patologi - kortfattet

Artrose er progressiv tab af bruske i det påvirkede led. Der er ikke kun tale om ledbrusk sygdom, men flere elementer er involverede. Det drejer sig om hele synovialmembran afdækkede ledområde, som indeholder menisken(knæ), ligamenter, muskel tilhæftninger samt ledbrusken. Ledbrusken gennemgår en proces, som ender med udtynding af brusken og i nogle tilfælde bliver den underliggende knogle blottet. Den bruske opbyggende cellemængde nedsættes tilslut. Samtidig sker der en hypertrofi af knoglen, dette kan føre til dannelsen af osteofytter, som kan ses radiologisk. Denne knogle remodelering kan medføre indskrænket bevægelighed. Selve ledkapslen kan også være årsag til nedsat bevægelighed, med kronisk synovitis og fortykkelse. Der ses hyppigt at lednære muskler undergår hypotrofi (9).

Patofysiologi - kortfattet

Undersøgelser tyder det på, at der udover belastningsskade af brusken, også sker skade på brusken via nedbrydende enzymer. Disse enzymer seceneres af chondrocytter som proenzym, og kan nedbryde alle komponenter i extracellulær bruske matrix ved neutral pH. Aktiviteten af enzymerne afhænger derfor af ”aktivering og hæmning” af proenzymene.

En af de dominerende faktorer i nedbrydningen af matrix er cytokinet interleukin-1(IL-1). IL-1 stimulerer syntesen af de nedbrydende enzymer samt aktivering af vævs plasminogen. Udover disse bruskenedbrydende enzymer findes der tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) og plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Begge disse inhibitorer begrænser den nedbrydende proces i brusken.

IGF-1 (insulin-like growth factor) og TGF-beta (Transforming growth factor) stimulerer biosyntese af proteoglycaner (PG), som er bruskeopbyggende. Disse vækstfaktorer nedregulerer IL-1 chondrocytreceptorer og nedsætter måske PG ødelæggelse.

NO (nitrogen oxid) spiller muligvis også en rolle i nedbrydning af bruske matrix. NO stimulerer syntesen af proenzymene via chondrocyterne.

En del af syntesen af NO foregår i chondrocyterne, denne syntese stimuleres af IL-1 og tumor nekrotiserende factor samt af stress(9).

Der foreligger ikke mange in vitro studier, der forsøger at påvise ingefærs antiinflammatoriske effekt på celle niveau. I artikel 7 (7), som er et publiceret klinisk in vitro studie, har de kigget på effekten af ingefær på synovial celle- kulturer fra enten synovialmembranen eller ledvæsken. Celler beskrevet som makrofag-ligende synovio-cytter eller fibroblast-lignende synovio-cytter, som er den bedst undersøgte celle type. Ingefær blev sammenlignet med Ibuprofen og Betamethason.

Efter tilsætning af de anti-inflammatoriske farmaka var der ingen effekt på cytokinproduktionen af Ibuprofen. Til gengæld viste både Ingefær og Betamethason at nedsætte koncentrationen/produktionen af cytokinerne IL-8 og IL-6 i alle celle-kulturer. Det undrer lidt, at Ibuprofen ikke nedsætter cytokinproduktionen, hvorfor det må tænkes at dets antiinflammatoriske effekt må befinde sig på et andet niveau end det undersøgte eller, at koncentrationen var for lav. Den totale gruppe af undersøgte var på 28 patienter/raske, hvorfor det kan være svært at generalisere ud fra så lille en population. Men det kan ikke udelukkes, at ingefær spiller en rolle i hæmningen af cytokinproduktionen, og derved begrænser nedbrydningen af bruske i leddet.

Formål

Vi ønsker, at undersøge det videnskabelige grundlag for at vejlede patienter med ledsmerter i brugen af ingefær som et alternativ til NSAID.

- 1) Er der evidens for ingefærs smertestillende effekt på ledsmerter hos voksne ikke indlagte patienter?
- 2) Er der bivirkninger ved kosttilskuddet ingefær?

Metode

Vi søgte i Pub Med ved fritekstsøgning den 11-9-2013 med søgeordene Ledsmarter og Ingefær dette gav ingen hits. Vi søgte herefter på Pub Med ved brug af Mesh med ordene Ginger and Osteoarthritis, dette gav ingen hits.

Der næst brugte vi søgeordene Ginger og Joint Pain, denne søgning gav heller ingen hits. Herefter søgte vi på Ginger og Arthritis som gav 56 hits. Der søgtes herefter på Ginger and Osteoarthritis som gav 36 hits. Vi udvalgte udfra den sidste søgning artikler, som omhandlede ledsmerter og fravalgte artikler som bl.a. omhandlede graviditetsgener samt dysmenore.

Artiklerne omhandlede kun studier på knæ- og hoftelid.

Derefter ekskluderede vi dyreforsøg, fordi vi som udgangspunkt ønskede at se på randomiserede studier med mennesker for at gøre vores studie så praksisrelevant som muligt. Det gav os fire brugbare artikler hvoraf den ene var et review. I dette review brugte man to artikler, som vi allerede havde fundet via tidligere søgninger. Den tredje artikel som blev brugt i reviewet forsøgte vi at finde via Pub Med fritekstsøgning men uden held. Herefter Googled vi artiklen på titel og førsteforfatter, hvorefter vi fandt artiklen. Via gigtforeningens hjemmeside fandt vi yderligere en artikel med randomiseret klinisk dobbelt blindet studie.

Vi inkluderede tilslut et enkelt af studierne baseret på dyreforsøg for at belyse in vitro effekt af ingefær. Vi valgte at reinkludere det studie med længst studietid for bedre at belyse evt. forandringer på celleniveau.

Skematisk oversigt over artikler

Studie	Varighed	Led	Dosis ingefær	Endepunkter	B.V.	Resultater
<p>Antal pt. Gnsnitsalder GnsnitsBMI el vægt</p> <p>Artikel nr. 1 Review på 3 artikler (benævnes a, b og c)</p> <p>205 pt. Alder og vægt - se artiklerne nedenunder</p>	<p>Sammenlignet med</p> <p>a: 9 uger a 3*3 b: 4 uger c: 3 mdr.</p> <p>a:placebo og NSAID b:placebo og NSAID c:placebo</p>	Knæ eller hoft	a: 170 mg b: 1 g c: 250 mg	1: Ledsmerter (VAS) 2:Bevægeindskrænkning (WOMAC og Lequesne- index) 3: Livskvalitet	Milde GI bi- virkninger, dog ingen forskel mellem grup- perne	Se resultater under de enkelte artikler nedenfor i skemaet
<p>Artikel nr. 2 Randomiseret dobbelblindet cross over studie</p> <p>75 pt. 66 år 78,3 kg</p>	<p>9 uger a 3*3 ugers sekvensbehandling</p> <p>Placebo og NSAID</p>	Knæ eller hoft	170 mg	1:Ledsmerter (VAS) 2: Lequesneindex 3: Forbrug af suppl. smer- testillende 4: fysisk aktivitet	Hovedsagligt GI bivirkninger men ingen forskelle mellem grupperne	1: signifikant bedring i NSAID gruppen. Ingen forskelle ml ingefær og placebo 2: signifikant bedring i NSAID gruppen. Ingen forskelle ml ingefær og placebo 3: mindre forbrug i NSAID gruppen 4: ingen forskelle ml grupperne
<p>Artikel nr. 3 Randomiseret dobbelblindet placebo kontrolle- ret studie</p> <p>261 pt. 65,2 år 30,3 kg/m²</p>	6 uger Placebo	Knæ	510 mg	1:Ledsmerter stående (VAS) 2:Generel smerteredukti- on 3:Forbrug af suppl. smerte- stillende 4:WOMAC 5:Helhedsvurdering 6:Livskvalitet 7:Smerte efter gang	Øget forekomst af milde GI bivirkninger	1: signifikant smertere- duktion i ingefær grup- pen. 4: signifikant forskel mht. stivhed til fordel for ingefær 7: signifikant forskel ml de to grupper til fordel for ingefær 2,3,5 og 6: ingen forskel mellem grupperne

<p>Artikel nr. 4 Randomiseret dobbelblindet placebo kontrolle- ret studie</p> <p>320 pt. 48,5 år 25,4 kg/m²</p>	<p>6 uger</p> <p>Placebo</p>	<p>Knæ</p>	<p>500 mg</p>	<p>1: Ledsmarter – både stående og efter gang (VAS) 2: WOMAC 3: fysisk aktivitet</p>	<p>Ingen forskel i de 2 grupper</p>	<p>1: signifikant smertere- duktion i ingefærgrup- pen 2: signifikant bedring af stivhed og bevægeind- skrænkning i ingefær- gruppen, men ingen forskkel i smerte. 3: ingen forskel ml grupperne</p>
<p>Artikel nr. 5 Randomiseret dobbelblindet placebo kontrolle- ret studie</p> <p>120 pt. 58,5 år Vægt ej nævnt</p>	<p>4 uger</p> <p>Placebo og NSAID</p>	<p>Knæ eller hoft</p>	<p>1 g</p>	<p>1: Ledsmarter (VAS) 2: Gellingscore 3: Ledhævelse 4: Goniometri</p>	<p>Ej kommentere- ret</p>	<p>1: signifikant smertere- duktion i NSAID og ingefær gruppen sam- menlignet med placebo. Ingen forskel ved sam- menligning mellem NSAID og ingefær. 2: signifikant bedring i NSAID og ingefærgrup- pen sammenlignet med placebo. Ingen forskel ved sammenligning mellem NSAID og inge- fær. 3: ingen forskel ml de 3 grupper 4: ingen forskel ml de 3 grupper</p>
<p>Artikel nr. 6 Randomiseret dobbelblindet placebo kontrolle- ret cross over studie</p> <p>29 pt. 62 år Vægt ej kommenteret</p>	<p>48 uger (fordelt med 12 behand- lingsuger, herefter cross over og yder- ligere 12 behand- lingsuger. Efterføl- gende 24 ugers followup hvor alle i studiet fik ingefær)</p> <p>Placebo</p>	<p>Knæ</p>	<p>250 mg</p>	<p>1: Ledsmarter (VAS) 2: WOMAC 3: Ledhævelse</p>	<p>Ingen nævne- værdige</p>	<p>1: efter de første 24 uger var der signifikant smer- tereduktion i ingefær- gruppen, men ingen forskkel grupperne imel- lem efter 48 uger 2: ingen forskel mellem grupperne 3: ingen forskel mellem grupperne</p>

Resultater - artikelgennemgang

Artikel 1

The clinical effectiveness og Ginger (zingiber officinale) in adults with osteoarthritis.

Matthew J Leach RN BN(Hons) ND PhD and Saravana Kumar BAppSc(Physio) MPhysio PhD

Tidsskrift: *Int. journal Evidence Based healthcare* 2008;6:311-320.

Opstilling:

Artiklen er et review, der gennemgår nyere litteratur om ingefærs virkning på gigt-smerter (osteoarthritis OA) i knæ og hofte, samt ser på, om ingefær er en sikker behandling.

Der blev søgt i 18 forskellige databaser på artikler fra januar 2007 og frem. Søgningen blev lavet på randomiserede kontrollerede studier, der omhandlede den kliniske effekt af ingefær på voksne > 18 år med diagnosen OA verificeret radiologisk.

Man medtog studier med alle typer og doser af ingefær (dog ikke i kombinationspræparater) overfor placebo, flere typer analgetika og andre naturpræparater.

Endepunkterne var grad af ledsmerter (ved VAS-skala eller WOMAC-skala), bevægeindskrænkning (WOMAC-skala eller Lequesne-index) og helbredsrelateret livskvalitet (HR-Qol) (se index).

Den endelige udvælgelse af studier til review foregik via The Joanna Briggs Institute critical appraisal-redskab, som frasorterede studier med for stor risiko for bias.

Søgestrategien identificerede 15 studier, hvoraf kun 3 opfyldte inklusionskriterierne. Alle var randomiserede, dobbelt blindet og placebo kontrollerede.

205 personer indgik i de tre forsøg. Gennemsnitsalderen i studierne var 63 år.

Der var forskel i studierne på bl.a. i hvilken dosis der blev givet paracetamol udover studiemedicin, om NSAID blev brugt som aktiv kontrol, i hvilken dosis der blev givet ingefær og på studiedesign i forhold til varighed af behandling, og hvordan man måler på endepunkter.

Resultater:

Det var ikke muligt at lave metaanalyse på resultaterne, da studierne var for heterogene hvad angik bl.a. design, patientgruppe og ingefærdosis.

Derfor er resultaterne en opsummering i fortællende form.

Placebo-kontrollerede studier:

Ledsmerter:

I det ene studie så man signifikant færre smerter i ingefærgruppen i forhold til placebo-gruppen efter 4 uger (artikel 5)

I det andet studie blev der rapporteret færre smerter i ingefær-gruppen end i placebo-gruppen efter 3 uger, men det var ikke statistisk signifikant (artikel 2)

I det tredje studie så man ligeledes en ikke-signifikant reduktion i smerter efter 12 uger mellem de to grupper, dog blev der fundet en signifikant forskel mellem ingefær- og placebo-gruppen 12 uger efter cross-over (artikel 6).

Bevægeindskrænkning:

I to studier (2 og 6) blev der ikke fundet statistisk signifikant bedring i bevægeindskrænkning efter hhv. 3 og 12 uger.

Dog blev der i det ene (artikel 6) fundet signifikant bedring efter cross-over.

I studier med ingefær overfor NSAID:

Ledsmerter:

2 studier tester ingefær overfor NSAID.

I det ene er der signifikant bedre effekt af NSAID end ingefær på ledsmerter efter 3 uger (artikel 2).

I det andet var det også bedre effekt af NSAID, dog ikke statistisk signifikant (artikel 5).

Bevægeindskrænkning:

Der var signifikant forskel på bevægeindskrænkning i NSAID-gruppen overfor ingefærgruppen i favør af NSAID (artikel 2).

Bivirkninger:

Der var overvejende tale om bivirkninger af gastrointestinal karakter.

Der kunne ikke påvises signifikant forskel på bivirkninger grupperne imellem, og der blev ikke rapporteret alvorlige bivirkninger.

Vores kommentarer:

Svagheder:

Der er kun 3 studier, med i alt 205 patienter, så det er et lille materiale.

De forskellige studiedesign gør det svært at tolke på resultaterne og giver inkonsistente resultater.

Styrker:

De relativt strenge inklusionskriterier giver materialet størst mulig styrke.

Artikel 2

A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and Ibuprofen in osteoarthritis (OA)

H. Bliddal, A. Rosetzky, P. Schlichting, M. S. Weidner, L. A. Andersen, H.-H. Ibfelt, K. Christensen, O. N. Jensen and J. Barslev

Parker Institute, Dpt. of Rheumatology, Frederiksberg Hospital, Cph, Klifo A/S, Copenhagen Science Park Symbion, Cph Ø,

Institute og Drug Analysis, Copenhagen Science Park symbion, Cph

Opstilling:

Randomiseret, dobbelt blindet, cross-over forsøg.

6 forskellige læger fra hver deres praksis inviterede patienter til forsøget. Kun patienter over 18 år deltog og kun få ønskede ikke at deltage.

Inklusionskriterierne:

Alle havde radiologisk bekræftet artrose i knæ eller hofte samt smerter relateret til OA (mere 30 mm på 100 mm VAS skala).

I alt 75 danske patienter kendt med artrose blev evalueret.

Alt smertestillende medicin inkl. NSAID blev seponeret en uge før opstart af forsøgsbehandlingen med hhv. NSAID, ingefær ekstrakt og placebo. I udvaskningsperioden måtte den enkelte patient tage paracetamol max. 3 gram dagligt som smertestillende. 31 patienten brugte NSAID som vanlig behandling mod smerter inden forsøgets opstart.

Patienterne blev randomiseret i 6 hold og blev igen randomiseret til 3-sekvensbehandlinger med cross-over. De 3 sekvensbehandlinger bestod af 3 behandlingsperioder af 3 ugers varighed - altså i alt en varighed på 9 uger:

- a. Ibuprofen 400 mg
- b. 170 mg EV.ext-33 ingefær ekstrakt
- c. Placebo

Efter udvaskningsugen blev 8 patienter ekskluderet. 4 havde for mange smerter uden vanligt NSAID og 4 ombestemte sig.

Ud af de resterende 67 patienter faldt 11 fra/blev ekskluderet pga. akut registreret sygdom (1) eller ikke tolererbare bivirkninger som dårlig smag i munden, (1), restless legs (1), kvalme (1) utilstrækkelig effekt af behandlingen (3) samt non-compliance (3), og Litium behandling (1)

56 patienter, 15 mænd og 41 kvinder, indgik i selve sekvensbehandlings-forsøget. Gennemsnitsalder 66 år (24-87 år). 20 med primær OA i hofte og 36 med primær OA i knæet. Sygdomsvarighed med OA på 7.7 år i gennemsnit (1-30 år). Gennemsnits vægt 78,3 kg (53.5-120 kg)

Deltagerne blev vurderet efter 3 ugers behandling ved VAS skala samt via Leguesne-index (se index) for hofte og knæ, samt graden af motion blev vurderet. Den mindste relevante difference på VAS-skalaen mellem grupperne blev sat til 10 mm. Indtagelsen af paracetamol blev talt op for hver patient ved hvert forsøg.

Inden forsøgsstart optages baselineværdier til sammenligning med værdier efter udvaskningsugen og efter de enkelte sekvensbehandlinger.

Resultater:

Der var signifikant bedre effekt af NSAID på smerte og bevægelse i dagligdagen sammenlignet med både ingefær og placebo. Bevægelse vurderet ud fra Lequesne-index som primær måler på knæled. Der blev ikke fundet en signifikant forskel på effekten af ingefær og placebo. Der nævnes dog, at man fandt en signifikant bedre effekt af ingefær sammenlignet med placebo ved en bred statistisk test efter 1. periode - altså inden cross-over.

Vores kommentarer:

Svagheder:

Der er risiko for, at dobbeltblindingen ikke virker grundet ingefærs afslørende lugt samt smag ved sure opstød.

Der er kort behandlingsvarighed på 3 uger.

Frafald på 24 %.

Manglende udvaskningsperiode mellem behandlingsperioderne.

Styrker:

Cross-over da forskelle på individniveau minimeres.

Sammenligner med både placebo og vanlig gigtmedicin.

Sammenlignelige grupper med to randomiseringer.

Artikel 3

Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis.

RD Altman and KC Marcussen, USA.

Arthritis and rheumatism, 2001, vol. 44, no. 11, pp 2531-2538

Opstilling:

Dobbelt blindet, randomiseret, placebo kontrolleret, klinisk studie.

261 patienter, 98 kvinder og 166 mænd med en gennemsnitsalder på 65,2 år.

Udvalgt på 10 kliniske centre i USA.

Patienterne blev randomiseret i 2 grupper på hhv. 130 og 131 patienter.

1. gruppe fik 2 kapsler dagligt indeholdende i alt 510 mg ingefær og galangal ekstrakt.

2. gruppe fik placebo med 2 kapsler dagligt indeholdende kokosolie.

Begge grupper blev behandlet gennem 6 uger.

Forsøget blev indledt efter 1 uges udvaskningsperiode, hvor patienterne blev udtrappet af vanlig smertestillende medicin.

Forsøgspersonerne måtte benytte sig af paracetamol som supplerende smertestillende medicin (max. 2 tabletter 4 gange dagligt).

Aspirin som antikoagulationsbehandling blev tilladt.

Primære endepunkt:

- Smerte i stående stilling med mindst 15 mm reduktion på VAS skala efter 6 ugers behandling.

Sekundære endepunkter:

- Gennemsnitlig forbedring af smerter.

- Forbrug af supplerende smertestillende medicin.

- Effekt på WOMAC index

- Subjektiv helhedsvurdering indenfor det sidste døgn.

- Livskvalitetsforbedring indenfor de sidste 4 uger.

- Smerter i knæet vurderet lige efter en gåtur på 50 feet, vurderet på VAS skala.

Inklusionskriterier:

Patienterne havde subjektive klager og moderat til svære knæ smerter i stående stilling indenfor de sidste 24 timer på VAS skala mellem 40 og 90 mm – dette målt efter 1 uges udvaskningsperiode.

Mænd og kvinder over 18 år.

Patienterne skulle opfylde kriterier for diagnosen slidgigt, herunder røntgen verifikation.

Resultater:

De 2 grupper blev inden forsøgets start sammenlignet indenfor alder, køn, race, BMI og radiologisk stadieinddeling af slidgigt.

Inden forsøgets start frafaldt 14 patienter (8 i placebo gruppen og 6 i ingefær gruppen).

Således var der ved forsøgets start 247 patienter.

I løbet af forsøgsperioden faldt 28 % i ingefærgruppen fra og 16 % i placebo gruppen.

Hovedparten af frafald i ingefær gruppen skyldtes bivirkninger.

I alt gennemførte 194 patienter forsøget.

Effekt på primær endepunkt:

Der var signifikant forskel på smerte reduktion i de to grupper til ingefærs fordel.

Effekt på sekundære endepunkter:

Der viste sig signifikant forskel mellem de 2 grupper på smerte efter en gåtur på 50 fod og på stivhed vurderet ved WOMAC, men ikke signifikans på øvrige endepunkter.

Bivirkninger: der var en hyppigere forekomst af bivirkninger i ingefærgruppen på 59 % mod 37 % i placebo gruppen. Der var signifikant forskel indenfor gastrointestinale bivirkninger. Størstedelen af disse GI bivirkninger blev rapporteret som milde.

Vores kommentarer:

Styrker:

Kapslerne er lavet ens så både behandler og patient er uvidende om hvilken behandling, der gives.

Stort antal forsøgspersoner.

Grupperne gennemgår begge en udvaskningsperiode, således man opnår en ens baseline.

Der bliver målt på flere endepunkter udover smerteintensitet.

Svagheder:

Stort frafald af forsøgspersoner i ingefærgruppen under forsøget grundet bivirkninger.

Der er givet ingefær og galangal ekstrakt på samme tid.

Ingefær kunne smages.

Kort tids studie.

Relativt mange overvægtige.

Artikel 4

Evaluating the effects of ginger extract on knee pain, stiffness and difficulty in patients with knee osteoarthritis.

Zahra Zakeri, Shahrokh Izadi, Zohreh Bari, Farhang Soltani, Behzad Narouie and Mohammad Ghasemi-rad.

Journal of Medicinal Plants research vol 5(15), pp. 3375-3379, 4 august 2011.

Opstilling:

Dobbelt blindet, randomiseret, placebo kontrolleret, klinisk studie.

Alle patienterne var henvist til den samme reumatologiske klinik i Iran.

Der blev i alt inkluderet 320 patienter. Heraf frafaldt 116 enten pga. udeblivelse, non compliance eller pga. af opstart af NSAID behandling.

I alt fuldførte 204 personer studiet.

-Behandlingsgruppen 103 personer (alderen 38-75 år, 20 mænd og 83 kvinder, BMI gn 25.6).

-Placebogruppen: 101 personer (37-73år, 20 mænd og 81 kvinder, BMI gn 25.2).

Begge grupper med behandlingsvarighed på 6 uger.

Studiet blev indledt af 1 uges udvaskningsperiode af alt gigt medicin.

-Behandlingsgruppen fik dagligt to kapsler á 250 mg ingefær.

-Placebo gruppe fik en daglig kapsel indeholdende stivelse.

Begge typer kapsler coatede, dermed ensartet udseende samt ingen lugt eller smagsforskel på dem.

Begge gruppers forsøgspersoner var instrueret i at udføre fysisk aktivitet 3 x dagligt.

Det var tilladt forsøgspersonerne i begge grupper, at tage paracetamol max 4 g daglig samt antikoagulations medicin (aspirin), max 325 mg/dag.

Endepunkter:

Begge grupper blev vurderet ved baseline og efter 6 ugers behandling med ingefær eller placebo.

- VAS score

- Womac score

Der blev vurderet respons ved VAS score med smerte reduktion på >15mm eller 20% WOMAC reduktion.

-Opfølgningen på fysisk aktivitet var ved spørgeskema.

Inklusionskriterier:

Patienter med knæ artrose som opfylder kriterierne fra Americansk College of rheumatology.

Røntgen verificeret knæartrose.

smertes i stående stilling med VAS score på mellem 40-90 mm på en 100 mm skala, gn de sidste 24 timer.

Alle patienterne havde været henvist til samme reumatologiske klinik fra 2006-2008.

Alle patienterne var over 18 år.

Resultater:

Der var ingen signifikante forskelle på symptomer i hhv. placebo og behandlingsgruppen ved baseline.

Efter 6 uger var der signifikant reduktion af smerte i ingefær gruppen sammenlignet med placebogruppen i VAS score. I WOMAC score var der signifikant forskel med mindre bevægeindskrænkning, men ingen signifikant reduktion af smerte. Fysisk aktivitets niveau var ligelig fordelt mht. compliance i grupperne.

Der blev benyttet smertestillende medicin i gennemsnit 1 g paracetamol, max 2 g daglig, hos hhv. 36 i ingefærgruppen samt hos 24 i placebogruppen. Ingen forskel på indtag af aspirin i de to grupper.

Bivirkning:

Ingen signifikant forskel i bivirkningsprofil mellem ingefærgruppen og placebogruppen. De hyppigste bivirkninger var dyspepsi og halsbrand, set hos 7 i placebo og 5 i ingefærgruppen.

Vores kommentarer:

Svagheder:

Stort frafald af patienter under studiet, ca. en fjerdedel.

Kort studie varighed på 6 uger.

Ukendt sværhedsgraden af gigtsygdommen i de to grupper.

Styrker:

Stor forsøgsgruppe.

Meget sammenlignelige grupper.

Dobbelt blinding gennemføres.

Der er taget højde for indtag af smertestillende medicin.

Udvaskningsperiode før opstart.

Artikel 5

Comparing the effects of ginger (*zingiber officinale*) extract and ibuprofen on patients with osteoarthritis

Iran, 2005

Masoud Haghghi, Ali Khalvat MD, Tayebeh Toliat, Shohreh Jallaei MSc.

Archives of Iranian Medicine, Volume 8, Number 4: 267-271.

Opstilling:

Et dobbelt blindet randomiseret placebo kontrolleret klinisk studie.

120 patienter, 89 mænd og 31 kvinder i alderen 52 til 64 år (gennemsnit 58,5 år). Udvalgt fra reumatologisk klinik på Imam Khomeini Hospital i Iran.

Patienterne blev randomiseret i 3 grupper med 40 i hver gruppe.

1. gruppe fik 500 mg ingefærtabeltter 2 dagligt.
2. gruppe fik placebo i form af 2 tabletter med laktose dagligt.
3. gruppe fik NSAID i form af 3 stk. 400 mg tabletter dagligt.

Alle grupperne blev behandlet gennem 1 måned.

Forsøget blev indledt efter 1 uges udvaskningsperiode, hvor patienterne blev udtrappet af vanlig smertestillende medicin.

I alle 3 grupper måtte forsøgspersonerne benytte sig af paracetamol som smertestillende (1-3 tabletter dagligt).

Endepunkter:

VAS skala for vurdering af smerteegrad

Gelling smerte score (se index).

Udmåling af ledhævelse.

Goniometri(se index).

Inklusionskriterier:

Patienterne havde subjektive klager grundet slidgigt i form af dysfunktion og moderate til svære smerter. Patienterne brugte som udgangspunkt kun NSAID som smertestillende.

Ved første kontakt blev det:

- 1: radiologisk verificeret at de havde slidgigt i knæ eller hofte.
- 2: dokumenteret at de havde smerter ved bevægelse over 30 mm på en 100 mm VAS skala (VAS gennemsnit 69 mm).

Resultater:

De 3 grupper var sammenlignelige og ingen patienter blev under forsøget ekskluderet.

Endepunkter:

VAS skala: Signifikant smertereduktion ved sammenligning mellem ingefær og placebo til ingefærs fordel. Ligeledes signifikant smertereduktion ved sammenligning mellem NSAID og placebo, til NSAIDs fordel. Der ikke var signifikant forskel ved sammenligning mellem ingefær og NSAID.

Gelling smerte score: Signifikant forskel mellem ingefær og placebo til ingefærs fordel. Signifikant forskel ved sammenligning mellem NSAID og placebo til NSAIDs fordel. Der var ikke signifikant forskel ved sammenligning mellem ingefær og NSAID.

Ledhævelse: Ingen signifikant forskel mellem de 3 grupper.

Bevægelsesindskrænkning: Ingen signifikant forskel mellem de 3 grupper.

Bivirkninger:

Ingen nævnte

Vores kommentarer:

Styrker:

Randomisering af 3 sammenlignelige grupper.

Stort antal forsøgspersoner hvoraf ingen blev ekskluderet undervejs.

Udvaskningsperiode forud for behandlingsstart.

Effekten af både placebo og ordinært smertestillende inkluderes i studiet.

Svagheder :

Tabletterne med hhv. ingefær og placebo er lavet så de ligner hinanden, men det samme gælder ikke for NSAID, hvor de får 3 tabletter dagligt.

Det er ikke beskrevet, hvordan de udmåler ledhævelse.

Det er ikke beskrevet på hvilket led man måler bevægelsesindskrænkningen til trods for, at de inkluderer patienter med slidgigt i både hofte og knæ.

Korttids studie.

Der er ikke beskrevet eventuelle bivirkninger for ingefær.

Patienterne udfyldte ikke spørgeskemaet fyldestgørende mhp. indtag af supplerende smertestillende, hvilket kunne have betydning for tolkning af effekten, såfremt der var stor forskel på de 3 grupper.

Artikel 6

The effects of Zintona EC(a ginger extract) on symptomatic on symptomatic gonarthritits.

I. Wigler M.D., I. Grotto M.D. M.P.H., D. Caspi M.D. and M. Yaron M.D. ' Osteoarthritis and Cartilage, 2003, 11, 783-789.

Opstilling:

Israelsk randomiseret, dobbelt blindet, placebo kontrolleret, cross-over studie. Der indgår initialt 29 patienter (6 mænd, 23 kvinder i gennemsnitsalderen 62 år (42-85 år)) med diagnosen osteoarthritis (OA) i knæ, radiologisk verificeret OA samt smerter sv.t. VAS-score >35 mm ved bevægelse.

Varigheden af studiet er 12 behandlingsuger med hhv. ingefær ekstrakt i kapsel med 250 mg daglig overfor placebo, herefter cross over i yderligere 12 behandlingsuger, samt efterfølgende 24 ugers follow up, hvor der gives ingefær ekstrakt til alle i studiet.

Primære endepunkter er smerte, graden af bevægeindskrænkning og omkreds af knæ.

Resultater:

Der var ingen signifikant forskel på de to grupper ved cross-over ved 12 uger. Efter 24 uger var der signifikant reduktion af smerte og bevægeindskrænkning i de to grupper til ingefærs fordel.

Efter yderligere 24 uger, hvor begge grupper fik ingefærekstrakt, var der signifikant forskel på smerte og bevægeindskrænkning samt knæomfang fra gruppernes udgangsniveau, men ingen forskel grupperne imellem.

Bivirkninger:

Ingen nævneværdige.

Vores kommentarer:

Svagheder:

Få deltagere og stort frafald.

Eftersmag ved ingefærkapslerne, som påvirker blindingen.

Der er ingen udvaskningsperiode for gruppen der starter med ingefærekstrakt, når de går over til placebo. Dvs. at der er en mulig confounder, hvis der er en forlænget effekt af ingefærekstrakt

Styrker:

Placebo og cross over.

Lang behandlingstid med ingefær.

Diskussion

Vi konkluderer ud fra dette materiale, at artrosepatienter behandlet med ingefærtildskud på 500 mg daglig i minimum 4 uger opnår en større smertereduktion end artrosepatienter behandlet med placebo (5). Behandlingen er uden risiko for alvorlige bivirkninger. Ingefærs smertestillende effekt kan ikke påvises at være på højde med NSAID (2)(5).

Hvad angår bevægeindskrænkning og ledhævelse tyder det ligeledes på en positiv effekt af ingefær sammenlignet med placebo (3)(4).

Det gælder for alle tre effektmål (smertereduktion, bevægeindskrænkning og ledhævelse), at selve størrelsen og den individuelle betydning af effekten er usikker for den enkelte patient. Man forsøger via WOMAC og Lequesne at kvantificere, hvor meget det forbedrer den enkelte patients daglige gøremål. Det kunne have været en fordel, at studierne inkluderede patienternes kommentarer om, hvilken betydning behandlingen har på deres livskvalitet. Det set i lyset af at patienternes livskvalitet spiller en stor rolle i behandlingen af artrose i almen praksis.

Det er et lille materiale med forskellige ingefær doser, udført forskellige steder i verden. Der er derfor stor diversitet mellem de sammenlignede artikler, hvilket svækker evidensen.

Det er en svaghed, at de fleste studier har kort behandlingsvarighed både i forhold til behandlingseffekt og bivirkninger på sigt. Der er derfor ikke evidens for langtidsbehandling med ingefær af artrose gener i almen praksis.

Ingefærs antiinflammatoriske effekt på celleniveau kendes ikke, men det tyder på, at det kræver nogle ugers behandling inden effekten indsætter. Derfor mener vi ikke, at ingefær kan benyttes som pn medicin.

Ovennævnte giver anledning til følgende overvejelser.

Inklusionskriterier:

Diagnosen artrose kan bekræftes via en røntgenoptagelse, hvilket er en styrke ved inklusionen af forsøgspersoner, da undersøgelsen er kvantitativ og bias minimeres. Da alle artikler har brugt VAS skalaen ved inklusion, udgør det i sig selv en styrke for tolkningen af resultaterne.

Smerte er som udgangspunkt subjektiv og svært at kvantificere. Med måling af smerte via VAS-skalaen som inklusionskriterie forsøger man at skabe et sammenligningsgrundlag, så personer med stærke til moderate smerter grundet deres artrose medtages (VAS scoring 30-100 mm). Dette brede interval gør patienterne svære at sammenligne, og udgør derfor en bias, da den inter-individuelle smerteintensitet som udgangspunkt kan ligge meget forskelligt.

For at mindske recall bias har nogle af studierne bedt deltagerne VAS score deres smerter indenfor de sidste 24 timer, fremfor eksempel et par uger, hvilket synes relevant. Da den enkelte artrose patient desuden a priori oplever vekslende dag til dag smerteintensitet, giver det yderligere risiko for bias.

Frafald:

Der er i de 6 studier stor forskel på hvor mange patienter, der falder fra undervejs. Spredningen i frafaldet er fra 0 patienter (5) til 1/3 af patienterne (3). Der er flere årsager til frafaldet i studierne. Hovedårsagerne var udeblivelse, non-compliance, manglende smertedækning og bivirkninger.

Bivirkninger:

Overordnet set tolereres ingefær godt. Der er ikke set farlige bivirkninger eller potentielle dødelige bivirkninger.

Der ses ved brug af ingefær i doser fra 170 mg til 1000 mg primært milde gastrointestinale bivirkninger i form af dyspepsi og halsbrand. Ligeledes optræder der hos nogle ubehag i form af uacceptabel eftersmag. Selv i mindste dosis er der beskrevet sure opstød og eftersmag, så der er umiddelbart ikke tegn på en dosis-respons sammenhæng m.h.t. bivirkninger. Ovennævnte dyspepsi bivirkninger kan ikke udelukkes at være helt almindelige gener, som optræder meget hyppigt i baggrundsbefolkningen med en prævalens på 25-40% (13).

Effekt og tid:

Behandlingsvarigheden med ingefær strækker sig fra 3 til 36 uger i studierne.

Der ses først signifikant smertereduktion efter 4 ugers behandling med ingefær(5), og først signifikant nedsat bevægeindskrænkning efter 6 ugers behandling(3)(4).

Det tyder på, at den eventuelle antiinflammatoriske effekt af ingefær først indtræder efter ugers behandling.

Effektmonitorering:

Smerter og bevægeindskrænkning samt ledhævelse blev vurderet ved 4 forskellige metoder. VAS skala bliver brugt i alle studierne og giver derfor mest sammenlignelige resultater. Metoden bygger på patienternes subjektive symptomer, som forsøges objektiviseret.

I to af studierne er det beskrevet at effektmål for smertereduktion ses ved VAS score fald på minimum 10 mm. Hvilken betydning det har for patientens livskvalitet fremgår ikke, og den kliniske relevans er derfor usikker.

Bevægeindskrænkningen er sværere at sammenligne mellem grupperne, idet der benyttes flere forskellige monitoreringsmetoder. Womac skalaen, Lequesne samt Goniometri måler alle på bevægeindskrænkningen med hver deres parametre. Det eneste objektive mål er Goniometri, som giver mere sikre kvantitative mål til sammenligning.

Det kunne have gjort resultaterne stærkere, hvis man også havde monitoreret og sammenlignet forbrug af smertestillende medicin før, under og efter studiet.

Dosis-respons sammenhæng:

Det tyder på, at der er en dosis-respons-sammenhæng af ingefærs effekt på ledsmerter. I studierne er der forskel på ingefærdosis (170-1000 mg dagligt), hvilket man kunne forestille sig at kunne påvirke effektmålene.

At det derudover var forskellige typer ingefær ekstrakt og givet i forskellig varighed gør dem yderligere svære at sammenligne.

Studierne er foretaget i meget forskellige populationer, bl.a. USA og Mellemøsten, hvor der både er kulturelle og genetiske forskelle.

Ingen af studierne har kommenteret på ingefærdosis i relation til patienternes forskellige BMI. Vi kender ikke farmakokinetikken for ingefær, så vi kan ikke konkludere, om forskelle i BMI giver anledning til bias i denne forbindelse.

Eksklusionskriterier:

Der er gennemgående ens relevante eksklusionskriterier i de medtagne studier således, at anden ledsygdom end artrose bliver udelukket.

Artrose optræder hyppigere med stigende alder, hvilket øger risikoen for komorbiditet i studiepopulationen. Dette kan være svært helt at tage højde for, og vi kender ikke betydningen heraf.

Konklusion:

Patienterne i studierne ligner overordnet set de artrose patienter, vi ser i almen praksis, i forhold til køn, alder og BMI.

Vi konkluderer, at ved ingefærtilskud på 500 mg dagligt i minimum 4 uger kan opnås en større smertereduktion hos patienter med artrose end placebo, uden risiko for alvorlige bivirkninger. Denne effekt kan ikke påvises at være på højde med NSAID.

Hvad angår bevægeindskrænkning og ledhævelse tyder det ligeledes på en positiv effekt af ingefær sammenlignet med placebo.

Vi mener dog, at evidensen er svag pga. de få eksisterende artikler på området. Efter gennemgang af litteraturen skønner vi, at ingefærtilskud kan anbefales til patienter med artrose i almen praksis, såfremt de ikke tåler NSAID eller i stedet ønsker en alternativ behandling.

Efter besøg i Helsekostforretningen Jordens frugter på Trøjborg, så vi på udvalget af hyppigst solgte ingefærprodukter. Vi fandt produkter med ovenstående dosering til en behandlingspris på ca. 1 kr. dagligt.

Referenceliste

1) The clinical effectiveness of Ginger (*zingiber officinale*) in adults with osteoarthritis.

Matthew J Leach RN BN(Hons) ND PhD and Caravan Kumar Basic(Physio) MPhysio PhD

Tidsskrift: Int. journal Evidence Based healthcare 2008;6:311-320.

2) A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and Ibuprofen in osteoarthritis.

H Bliddal, A Rosetzkyt, P. Schlichting, M. S. Weidner, L.A. Andersen, H.-H. Ibfelt, K. Christensen, O. N. Jensen and J. Braslev.

Osteoarthritis and Cartilage (2000) 8, 9-12.

3) Effects of a Ginger Extract on Knee Pain in Patients with Osteoarthritis.

R. D. Altman and C. Marcussen.

Arthritis & Rheumatism Vol. 44 No 11 November 2001, pp. 2531-2538.

4) Evaluating the effects of ginger extract on knee pain, stiffness and difficulty in patients with knee osteoarthritis.

Zahra Zakeri, Shahrokh Izadi, Zohreh Bari, Farhang Soltani, Behzad Narouie and Mohammad Ghasemi-rad.

Journal of Medicinal Plants research vol 5(15), pp. 3375-3379, 4 august 2011.

5) Comparing the effects of ginger (*zingiber officinale*) extract and ibuprofen on patients with osteoarthritis.

Masoud Haghghi, Ali Khalvat MD, Tayebeh Toliat, Shohreh Jallaei MSc.

Archives of Iranian Medicine, Volume 8, Number 4: 267-271.

6) The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic on symptomatic gonarthrosis.

I. Wigler M.D., I. Grotto M.D. M.P.H., D. Caspi M.D. and M. Yaron M.D.?

Osteoarthritis and Cartilage, 2003, 11, 783-789.

7) A synoviocyte model for osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Response to Ibuprofen, Betamethasone, and Ginger Extract-A Cross-Sectional In Vitro Study.

Søren Ribøl-Madsen, Else Marie Bartels, Anders Stockmarr, Arne Borgwardt, Claus Cornett, Bente Danneskjold-Samsøe and Henning Bliddal. Arthritis, Volume 2012, Article ID 505842, 9 pages.

8) Gigtforeningsens hjemmeside, www.gigtforeningen.dk

9) Patologi og patofysiologi reference, Harrisons principles og internal medicine 16 th edition, vol II, s. 2035-2039.

10) Sundhedsstyrelsens råd vedr. alternativ behandling, www.srab.dk.

11) Lægemiddelstyrelsen, www.lægemiddelstyrelsen.dk.

12) Besøg i Helsekostforretning

Tablet Urizal flex, duo complex med ingefær(500 mg) og boghvede(10 mg).
Kapsel Natur-Drogeriets ingefær kapsler, 400 mg.
Kapsel Ingefær, Zingiber Officinale 550 mg.
Kapsel Comfort Complex Afrikansk/indisk ingefær 400 mg.
Tablet Safe Rejsepillen, ingefærrod(550 mg) og boghvede(10 mg).

13) DSAMs vejledning: Dyspepsi (2009)

Index

1: Lequesne's index is firstly published by the group of Professor M G Lequesne from Department of Rheumatology, Léopold Bellan Teaching Hospital, Paris, France. It is used to assess the severity of osteoarthritis affecting knee joint through evaluation of daily activity and function.

The latest version of the index includes 3 aspects:

(A) Pain or Discomfort [0-9]:

- During nocturnal bed rest

0: Non or insignificant

1: Only on movement or in certain position

2: With no movement

- Morning stiffness or regressive pain after rising

0: 1 minute or less

1: More than 1 but less than 15 minutes

2: 15 minutes or more

- After standing for 30 minutes

0: No

1: Yes

- While ambulating

0: None

1: Only after ambulating some distance

2: After initial ambulation and increasingly with continued ambulation

- After getting up from sitting without the help of arms

0: No

1: Yes

(B) Maximum Distance Walked (may walk with pain) [0-7]:

0: Unlimited

1: More than 1 km (in about 15 min)

2: From 500 to 900 m (in about 8–15 min)

3: From 300 to 500 m

4: From 100 to 300 m

5: Less than 100 m (328 ft)

Walking Aid Used

0: None

1: With one walking stick or crutch

2: With two walking sticks or crutches

(C) Activities of Daily Living [0-8]:*

- Able to climb up a standard flight of stairs? 0 to 2

- Able to climb down a standard flight of stairs? 0 to 2

- Able to squat or bend on the knees? 0 to 2

- Able to walk on uneven ground? 0 to 2

* Code: Without difficulty, 0; with difficulty, 1; unable 2.

Total score ranged from 0-24. The relationship of the index with the common label of the handicap shown as

> 13: Extremely severe

11–13: Very severe

8–10: Severe

5–7: Moderate

1–4: Minor

* A score of greater than 8 might indicate the need for knee replacement surgery

2: VAS score smertegrads vurdering (i mm fra 0-100 mm).

3: Womac (Western Ontario and Mc Master Universities) er scoring af smerte/ stivhed/ fysiske vanskeligheder. Graderes med point fra 1-4.

4: Gelling smerte score er en gradering af stivhed og smerter om morgenen samt smerter efter inaktivitet.

5: Goniometri: Bevægelsesudmåling på led.